



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SITMADA TEDAVİ SÜRECİNİN REAL TIME PCR İLE TAKİBİ:  
*İN VİVO* MODELDE**

HAZIRLAYAN: İBRAHİM ÇAVUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İ. CÜNEYT BALCIOĞLU





**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SITMADA TEDAVİ SÜRECİNİN REAL TIME PCR İLE TAKİBİ:  
*İN VİVO* MODELDE**

HAZIRLAYAN: İBRAHİM ÇAVUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İ. CÜNEYT BALCIOĞLU

TEZ SAVUNMA SINAVI JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. İ. CÜNEYT BALCIOĞLU

Prof. Dr. AHMET ÖZBİLGİN

Prof. Dr. MUCİDE AK

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İbrahim ÇAVUŞ

## TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aőamasında bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, öğrenim hayatımın tüm zorlu aőamalarında her yönden yardımcı olan, tecrübeleri ile beni aydınlatan ve desteğini hiç eksik etmeyen, kendisini tanımaktan büyük onur duyduğum sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Özbilgin' e,

Yüksek Lisans eğitimim ve tezim sırasında desteğini ve yardımlarını hiç eksik etmeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. İ. Cüneyt Balcıoğlu'na,

Öğrenim hayatım boyunca her yönden destekleyen, hep yanımda olan, göstermiş oldukları sabır, anlayış ve hoşgörülerinden dolayı eşim Yasemin Çavuş' a ve kızım Zeynep Ecem Çavuş' a,

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından BAP 2016-166 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## KISATMA VE SİMGELER

MCBÜ	: Manisa Celal Bayar Üniversitesi
<i>P. berghei</i>	: <i>Plasmodium berghei</i>
<i>P. falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	: <i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. ovale</i>	: <i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. malaria</i>	: <i>Plasmodium malaria</i>
PCR	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
UNDP	: Birleşmiş Milletler Gelişim Programı
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu
RBM	: Roll Back Malaria

# İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN</b>	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>RESİM DİZİNİ</b>	<b>viii</b>
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>4.1. İnsanda Parazitlenen <i>Plasmodium</i> Türlerinin Sınıflandırılması</b>	<b>5</b>
<b>4.2. <i>Plasmodium</i> 'ların Evrimi</b>	<b>5</b>
<b>4.3. Sıtmanın Epidemiyolojisi</b>	<b>7</b>
<b>4.3.1. Dünyada Sıtmanın Durumu</b>	<b>7</b>
<b>4.3.2. Avrupa Bölgesinde Sıtmanın Durumu</b>	<b>8</b>
<b>4.3.3. Doğu Akdeniz Bölgesinde Sıtmanın Durumu</b>	<b>8</b>
<b>4.4. Sıtmanın Türkiye'deki Vektörleri ve Epidemiyolojisi</b>	<b>9</b>
<b>4.4.1. Sıtma Vektörleri</b>	<b>9</b>
<b>4.4.2. Parazit Türü</b>	<b>9</b>
<b>4.4.3. Türkiye'de Mevcut Sıtma Durumu</b>	<b>9</b>
<b>4.5. Uluslararası Seyahat ve Sıtma</b>	<b>10</b>
<b>4.6. Sıtmada Patogenez ve Klinik Belirtiler</b>	<b>10</b>
<b>4.7. Ülkemizde Sıtma Tedavisi</b>	<b>14</b>

4.8.	<i>Plasmodium berghei</i> 'nin Tarihçesi	15
4.9.	<i>Plasmodium berghei</i> 'nin Evrimi	15
4.10.	<i>Plasmodium berghei</i> 'nin Çalışmalarda Kullanılma Nedeni	17
5.	<b>GEREÇLER ve YÖNTEM</b>	19
5.1.	Deney Hayvanları ve Parazit Suşu	19
5.2.	<i>Plasmodium berghei</i> Pasajları ve Deney Hayvanı Enfeksiyonları	19
5.3.	Çalışma Gruplarının Oluşturulması	19
5.4.	Tedavi ve Enfeksiyon Takibi	20
5.5.	Real – Time PCR RNA İzolasyonu	21
5.6.	cDNA Eldesi	22
5.7.	Real – Time PCR Çalışması	23
6.	<b>BULGULAR</b>	25
7.	<b>TARTIŞMA</b>	28
8.	<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	32
9.	<b>KAYNAKLAR</b>	33
10.	<b>EKLER</b>	36
11.	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	39



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	İnsanda parazitlenen <i>Plasmodium</i> türlerinin sınıflandırılması	<b>5</b>
<b>Tablo 2.</b>	cDNA protokolü	<b>23</b>
<b>Tablo 3.</b>	<i>P. berghei</i> parazitinin 18S ribosomal RNA gen bölgesine özgü primerleri ile hazırlanan PCR protokolü	<b>23</b>
<b>Tablo 4.</b>	Giemsa boyalı ince yayma preparatlarının immersiyon mikroskobu ile incelenme sonucu <i>P. berghei</i> saptanma durumu	<b>26</b>
<b>Tablo 5.</b>	Real Time PCR sonucu <i>P. berghei</i> saptama durumu	<b>27</b>

## ŞEKİL DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	<i>Plasmodium</i> 'ların şizogonik ve sporogonik evrimi	<b>7</b>
<b>Şekil 2.</b>	Real – Time PCR amplifikasyon eğrileri	<b>27</b>



## RESİM DİZİNİ

<b>Resim 1.</b>	<i>P. berghei</i> parazitinin IP verilmesi	<b>21</b>
<b>Resim 2.</b>	Klorokin ilacı ve gavaj	<b>21</b>
<b>Resim 3.</b>	Klorokin ilacının gavaj yardımıyla fareye verilmesi	<b>21</b>
<b>Resim 4.</b>	Fare kuyruk ucundan kan alınması ve preparat hazırlanması	<b>21</b>
<b>Resim 5.</b>	İnce yayma preparatlarının hazırlanması	<b>21</b>
<b>Resim 6.</b>	Giemsa boyalı ince yayma preparatları	<b>21</b>
<b>Resim 7.</b>	Bir gün tedavi verilen I. Grup farelerin giemsa boyalı preparatı	<b>26</b>
<b>Resim 8.</b>	İki gün tedavi verilen II. Grup farelerin giemsa boyalı preparatı	<b>26</b>
<b>Resim 9.</b>	Tam tedavi verilen III. Grup farelerin tedavi sonrası giemsa boyalı preparatı	<b>26</b>
<b>Resim 10.</b>	Tedavi verilmeyen IV. Grup farelerin giemsa boyalı preparatı	<b>26</b>

**Tezin Başlığı** : Sıtma Tedavi Sürecinin Real Time PCR İle Takibi: *In vivo* Modelde  
**Öğrencinin Adı** : İbrahim Çavuş  
**Danışmanı** : Prof. Dr. İ. Cüneyt Balcıoğlu  
**Anabilim Dalı** : Tıbbi Parazitoloji

## 1. ÖZET

**Amaç:** Sıtma tanısında ve hastanın takibinde altın standart yöntem mikroskopi olarak kabul edilmektedir. Fakat doğru bir tanı ve hasta takibi için deneyimli bir personele gereksinim vardır. Bu nedenle mikroskopi yöntemini destekleyecek bir yöntemle tanıyı doğrulamak çok önemlidir. Çalışmamızda sıtmanın tedavisinin takibinde mikroskopik yöntemlerin yanı sıra Real Time PCR'ın kullanımının uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamızda her grupta 5 adet erkek Balb/c farenin bulunduğu 5 grup oluşturulmuştur. Her bir fare intra peritoneal olarak  $10^7$  /ml *P. berghei* paraziti ile enfekte edilmiştir. I., II. ve III. grupta bulunan farelere sırasıyla bir gün, iki gün ve üç gün 50 mg/kg/gün Klorokin tedavisi enfeksiyonun verildiği günden 2 gün sonra uygulanmıştır. IV. grup farelere tedavi uygulanmamış, V. grup farelere üç gün serum fizyolojik verilmiştir. Parazitemi durumu 21 gün boyunca farelerin kuyruk ucundan alınan kandan yapılan preparatların kontrolü ve Real Time PCR ile *Plasmodium*'a ait hedef gen bölgesinin varlığı kontrol edilmiştir.

**Bulgular:** I., II., IV. ve V. grupta bulunan farelerin boyalı preparatlarının ve Real Time PCR sonuçlarının pozitif olduğu görülmektedir. III. Grup farelerin 5. ve 7. gün boyalı preparatlarında pozitiflik görülürken diğer preparatları negatif olarak değerlendirilmiştir. Real Time PCR sonuçlarında ise 7. gün pozitiflik görülürken diğer günlerde parazite ait hedef gen bölgesi saptanamamıştır.

**Sonuçlar:** Mikroskopi yöntemi ile Real Time PCR yöntemi karşılaştırıldığında her iki yöntemde paralel sonuç verdiği görülmektedir. Mikroskopi yöntemi dışında Real Time PCR yönteminin de kullanılması sıtma tanısında ve hasta takibi açısından önemli olduğu ve birbirini destekleyen farklı yöntemlerin kullanılması gerektiği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Sıtma, Mikroskopi, RT-PCR, *P. berghei*, Türkiye

**Project Title** : The follow-up of treatment process of Malaria by Real-Time PCR: In vivo Model  
**Student Name** : İbrahim Çavuş  
**Advisor** : Prof. İ. Cüneyt Balcıoğlu  
**Master of Science** : Medical Parasitology

## 2. ABSTRACT

**Objective:** Although the gold standard method for diagnosis of malaria and follow-up of the patient is accepted as microscopy, an experienced staff is required for accurate diagnosis and patient follow-up by microscopy. Therefore, it is very important to confirm the diagnosis with a method to support the microscopy method. In our study, it was aimed to investigate the suitability of the use of Real Time PCR, as well as microscopic methods, following the treatment of the malaria.

**Materials and Methods:** In our study, 5 groups of 5 male Balb/c mice were formed in each group. Each mouse was intraperitoneally infected with  $10^7$  / ml *Plasmodium berghei* parasites. The mice in the first, second and third groups received 50 mg/kg/day of chloroquine treatment one day, two days and three days respectively, 2 days after the day of infection. The fourth group of rats was not treated and the fifth group of rats was given saline treatment for three days. The parasitemia state was checked for 21 days by checking the blood preparations made from the tail end of the mice and searching the parasite DNA by Real Time PCR.

**Results:** When the results were evaluated, I, II, IV. and V. group, and Real Time PCR results are positive. III. group mice were found to be positive on the 5th and 7th day of the preparation, and the subsequent preparations were evaluated as negative. Real Time PCR results showed positive on day 7, but no parasite DNA was detected on other days.

**Conclusions:** When the method of microscopy and Real Time PCR is compared, it is seen that both methods give parallel results. The use of the Real Time PCR method in conjunction with the microscopy method has led to the conclusion that different methods should be used to support each other in the diagnosis of malaria.

**Keywords:** Malaria, Microscopy, Real Time PCR, *P. berghei*, Turkey

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Sıtma, enfekte dişi *Anofel* cinsi sivrisineklerin sokması yoluyla insanlara bulaşan, ölümlere ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan paraziter bir hastalıktır. İnsanlarda enfeksiyona neden olan sıtma etkenleri *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*'nin yanı sıra son zamanlarda bildirilen *Plasmodium knowlesi* türleridir.

Birleşmiş Milletler Gelişim Programı (UNDP), Dünya Bankası, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu (UNICEF) 1998 yılında "Roll Back Malaria (RBM)" ortaklığını kurmuşlardır. Bu ortaklığın amacı tüm dünyada 2010 yılına kadar sıtma insidansını düşürmek ve risk altındaki bölgelerde yeni koruyucu önlemler geliştirmektir. WHO ve UNICEF'in 2005 yılında yayınladığı Dünya Sıtma Raporunda ilaç direncinin sıtma ile mücadelede büyük bir problem olduğu vurgulanırken, yeni antimalaryal ilaç kombinasyonlarının hayat kurtarıcı olabileceği bildirilmektedir. Bu raporda aynı zamanda birçok ülkenin sıtma ile savaşta ilaç politikalarını değiştirerek yeni antimalaryal ilaç kaynaklarına yöneldiği açıklanmaktadır (WHO 2005).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında hazırlamış olduğu son raporunda 2010 yılından beri dünya genelinde sıtma olgu insidansı düşmüş olsa da 2014 yılından bu yana düşüş hızının durduğu ve bazı bölgelerde bu durumun tersine döndüğü bildirilmiştir (WHO 2017).

WHO'nun hazırlamış olduğu The World Malaria Report 2017 raporuna göre 2016 yılında 91 ülkeden 216 milyon sıtma olgusu bildirilmiştir. Bir önceki yıla göre yaklaşık 5 milyon vaka artışı görülmektedir. Dünya genelinde 2015 yılında 446 bin kişinin, 2016 yılında 445 bin kişinin sıtma nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. Bu ölümlerin %91'i Afrika bölgesinde, %6'sının da Güney Asya bölgesinde olduğu vurgulanmıştır (WHO 2017).

Sıtmanın endemik olduğu Afrika ve Uzak Doğu ülkelerine çalışmak için giden vatandaşlarımız ve ülkemizin coğrafik konumu itibari ile göç yolu üzerinde yer

alması nedeniyle ÷lkemize d÷zensiz g÷çmen olarak girişler sonucunda import vakalar gör÷lmektedir. Gelen import vakaların büyük bir kısmının geldikleri ÷lkelerde tanı konulması ve tedavi verilmesine rağmen kişilerin tedavilerini tam olarak almadıkları ve ÷lkemizde hastalıklarının tekrar nüks ettiği gözlenmiştir.

Polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) gibi molek÷ler yöntemlerin mikrobiyal hastalıkların tanısındaki kullanımları, tanısal duyarlılığın artmasına ve daha önce tanı konulamayan birçok hastalık etkeninin saptanıp, hastaların tedavi edilmesine olanak sağlamıştır. Sıtma tedavisinin takibinde mikroskobik yöntemlerin yanı sıra tanı yöntemi olarak Real Time PCR'ın kullanımının uygunluğunun araştırılması insanların ölümüne yol açabilen sıtmanın tedavisinin takibi açısından büyük önem taşımaktadır. Tedavi sonrası kontrollerde mikroskobik yöntemler ile yapılan takibin yanı sıra Real Time PCR yöntemi ile parazit varlığının araştırılması tedavi sırasında yaşanan aksaklıklara bağlı olarak hastanın eksik tedavi alması veya direnç durumunda parazitin tespit edilmesi ile tedavinin yeniden planlanması sağlanacak ve hastalığın kontrolü, tedavisi aksaklık yaşanmadan sağlanmış olacaktır.

Çalışmamızda sıtma tedavisinin takibinde kullanılan mikroskobik yöntemler ile Real Time PCR yönteminin uygunluğunun karşılaştırılacak olması ÷lkemize giriş yapan import vakaların takibinde ve verilecek olan tedavinin şekillenmesinde yardımcı olacaktır. Kullanılan mikroskobik yöntemler için bu konuda uzmanlaşmış kişilerin tanıda büyük bir önemi vardır. Uzman kişilerin ÷lkemizde belli merkezlerde bulunuyor olması nedeni ile bazı olguların atlanmasına neden olmaktadır. Her iki yöntemin kullanılması ile meydana gelebilecek yanlışlıklar önlenmiş olacak ve insanların ölümüne neden olabilen sıtmanın tanı, tedavi ve takibi herhangi bir aksaklığa neden olmadan sağlanmış olacaktır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. İNSANDA PARAZİTLENEN *Plasmodium* TÜRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

İnsan sıtmasına neden olan *Plasmodium* türleri *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* ve *P. knowlesi*'dir. Vektörü olan dişi *Anopheles* cinsi sivrisinekler tarafından bulaştırılır.

**Tablo 1.** İnsanda parazitlenen *Plasmodium* türlerinin sınıflandırılması

<b>Kingdom</b>	<i>Protista</i>
<b>Subkingdom</b>	<i>Protozoa</i>
<b>Phylum</b>	<i>Apicomplexa</i>
<b>Class</b>	<i>Sporozoea</i>
<b>Order</b>	<i>Eucoccidiorida</i>
<b>Family</b>	<i>Plasmodiidae</i>
<b>Genus</b>	<i>Plasmodium</i>
<b>Species</b>	<i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. knowlesi</i>

Diğer zoonotik *Plasmodium* türleri; *P. cynomolgi*, *P. brasilianum* ve *P. simium* türleridir (Ramasamy ve ark 2014).

### 4.2. *Plasmodium*'LARIN EVRİMİ

*Plasmodium*'lar gelişimleri için biri ara konak diğeri kesin konak olmak üzere iki konağa ihtiyaç duymaktadırlar. Ara konak olan insanda şizogonik (eşeysiz), kesin konak olan sivrisinekte sporogonik (eşeyli) evrim geçirirler.

Şizogonik evrim iki aşamada gerçekleşmektedir. Birbirini takip eden bu aşamalar karaciğer parankim hücrelerinde ekzoeritrositik ve eritrositik dönemleridir.



İnsandan kan emerken enfekte *Anofel* cinsi sivrisineklerden geçen sporozoitler yarım saat içerisinde karaciğere ulaşmaktadırlar. Karaciğere ulaşan sporozoitler *Plasmodium* türlerine bağlı olarak farklı sürelerde karaciğer parankim hücrelerinde şizont formuna dönüşürler. *P. vivax*'ta 8 gün, *P. malariae*'de 15 gün, *P. ovale*'de 9 gün ve *P. falciparum*'da 6 gün olduğu bildirilmektedir. Şizont formu içerisinde gelişen merozoit adetleri *P. ovale*'de 15.000, *P. malariae*'de 2000, *P. vivax*'ta 1000 ve *P. falciparum*'da 40 – 1000 adet olduğu bildirilmektedir. Merozoitlerin oluşumu daha sonra merozoitlerin şizontları patlatarak perifere yayılması ile ekzoeritrositik dönem son bularak eritrositik dönem başlamıştır. Eritrositik dönemde *Plasmodium* türlerinin hepsinde ilk form genç trofozoit formudur. Daha sonra ikinci form *Plasmodium* türlerine bağlı olarak ilk form olan genç trofozoitlerin değişimi ile oluşan olgun trofozoit formudur. Olgun trofozoitler önce genç şizont daha sonra olgun şizont formuna dönüşürler. Genç şizont ve olgun şizont formlarının oluşum süreleri de *Plasmodium* türlerine bağlı olarak farklılık gösterirler. Olgun şizont formunda nükleusun bölünmesi ile merozoitler gelişmektedir. *Plasmodium* türlerine bağlı olarak eritrosit içerisinde gelişen merozoitlerin sayısı ve gelişim süreleri farklılık gösterirler. Merozoit sayıları *P. vivax*'ta 8 – 24, *P. malariae*'de 6 – 12, *P. ovale*'de 6 – 16 ve *P. falciparum*'da 8 – 36 adettir. En kısa gelişim süresine sahip *P. knowlesi*'de 24 saat, *P. vivax* ve *P. ovale*'de 48 saat, *P. malariae*'de 72 saat ve *P. falciparum*'da 36 – 72 saattir. Eritrosit içerisinde gelişen merozoitler bir süre sonra hücreyi patlatarak kan içerisine geçer ve yeni eritrositlerin içerisine girerler. Bu merozoitlerin bir kısmı eritrositik dönemi tekrar başlatırken diğer kısmı ise eritrosit içerisinde ana eşey hücreleri olan makrogametosit ve mikrogametositleri oluştururlar. Oluşan bu gametositler insanda görülen şizogonik evrimin son formlarıdır. Bundan sonra gelişen sporogonik evrim dışı *Anofel* sivrisinekleri içerisinde devam etmektedir.

Sporogonik evrim; hasta insandan kan emme sırasında dışı *Anofel* cinsi sivrisinekler gametosit formlarını alması sporogoni evriminin başlamasını sağlarlar. Dışı *Anofel* cinsi sivrisinek tarafından alınan makrogametosit ve mikrogametositler sivrisineğin midesinde serbest kalarak gelişimlerine başlarlar. Ortalama ısının 24°C olduğu ortam şartlarında 2–3 saat içerisinde mikrogametinin makrogamet ile döllenmesi sonucu zigot oluşumu gerçekleşmektedir.

Çeperi incelen zigot hareketli ookinet formuna dönüşür. Hareketli ookinet mide dış çeperinden geçer. Çeperi kalınlaşmaya ve hareketsiz hale gelmeye başlayan



445 bin kişinin sıtma nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. Bu ölümlerin %91'i Afrika bölgesinde, %6'sının da Güney Asya bölgesinde olduğu vurgulanmıştır (WHO 2017).

#### **4.3.2. Avrupa Bölgesinde Sıtmanın Durumu:**

Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi ülkelerine bağlı 10 ülke (Ermenistan, Azerbaycan, Gürcistan, Kazakistan, Kırgızistan, Rusya Federasyonu, Tacikistan, Türkiye ve Özbekistan) 2005 yılında "Avrupa Bölgesinde Sıtma Kontrolünden Eliminasyona Geçiş" başlıklı Taşkent Deklerasyonuna imza atmıştır (WHO 2017).

Avrupa Bölgesi ülkelerinde 1995 yılında 91.000 yerli sıtma vakası görülürken 2015 yılında bu sayının sıfıra düştüğü bildirilmiştir. 2005 yılında imzalanan Taşkent Deklerasyonunda belirlenen hedefe ulaşıldığı görülmektedir. Taşkent Deklerasyonunu imzalayan ülkelere import vakaların sürekli girmesi sıtma bulaşının yeniden başlamasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle hedefin korunması için bu ülkelerin Taşkent Deklerasyonu ile uygulamaya koydukları politikaların aksamadan devamının sağlanması amacıyla Aşkabat Bildirgesi imzalanmıştır (WHO 2017).

#### **4.3.3. Doğu Akdeniz Bölgesinde Sıtmanın Durumu:**

Dünya genelinde rapor edilen sıtma vakalarının %2'si Doğu Akdeniz Bölgesi ülkelerinde görüldüğü bildirilmektedir. Doğu Akdeniz Bölgesi ülkelerinde sıtma vakalarının %21'i *P. vivax*'ın neden olduğu sıtma vakalarıdır. Dünya Sağlık Örgütüne bağlı Doğu Akdeniz Bölgesi ülkelerinde sıtmaya bağlı ölüm oranlarının 2010 yılı verilerinin 2016 yılı verileri ile karşılaştırıldığında değişmediği fakat diğer tüm bölgelerde ölüm oranlarında düşüş görülmüştür. 2015 – 2016 yılları arasında ise Doğu Akdeniz Bölgesi ülkelerinde ölüm oranının arttığı bildirilmektedir (WHO 2017).

Bölge ülkelerinden 14 ülkede yerli sıtma vakaları görülmezken, 8 ülke (İran, Suudi Arabistan, Afganistan, Cibuti, Pakistan, Somali, Sudan ve Yemen) sıtma açısından endemik durumdadır. Irak 2009, Mısır 1998, Umman 2004 ve Suriye 2005 yılından bu yana yerli sıtma vakası rapor etmemiştir. Mısır 2015 yılında 291 import sıtma vakası, Suriye 12 import sıtma vakası bildirmiştir İran ve Suudi Arabistan 2020 yılına kadar eliminasyonu hedeflemektedir. İran'da 2010 - 2016 yılları arasında 81 yerli sıtma vakası rapor edilirken, Suudi Arabistan'da 2010 – 2015 yılları arasında

yerli sıtma vaka sayısı 100 vakanın altında kalmış fakat başta Yemen olmak üzere sınır ülkelerinde meydana gelen iç karışıklıklara bağlı olarak sıtma vaka sayısı 2016 yılında 272 olarak bildirilmiştir (WHO 2017).

#### **4.4. SITMANIN TÜRKİYE'DEKİ VEKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

##### **4.4.1. Sıtma Vektörleri**

Ülkemizde *Anopheles algeriensis*, *An. claviger*, *An. hyrcanus*, *An. maculipennis*, *An. marteri*, *An. plumbeus*, *An. pulcherrimus*, *An. sacharovi*, *An. subalpinus*, *An. superpictus* olmak üzere 10 adet *Anofel* türü bulunmaktadır. Bulunan sıtma vektörlerinden en önemlisi *An. sacharovi* vektördür. Daha sonra sırasıyla *An. superpictus*, *An. maculipennis* ve *An. subalpinus* takip eder (Alten ve ark. 2007).

##### **4.4.2. Parazit Türü**

Ülkemizde geçmiş yıllarda *P. vivax*, *P. malariae* ve *P. falciparum* türlerinin neden olduğu yerli sıtma vakalarının bildirildiği literatür bilgileri bulunmaktadır. Sıtma savaş kapsamında 1951 yılında 20.132 pozitif kan örneğinin 14.560'ı *P. vivax*, 3449'u *P. falciparum* ve 584'ü *P. malariae* olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Yakın geçmişte ülkemizde görülen yerli sıtma vakalarında yerli bulaş olarak *P. vivax* türü görülmektedir. *Plasmodium*'un diğer türleri ise import vaka olarak karşımıza çıkmaktadır. *P. falciparum* ve *P. malariae* türlerinin vektörleri ülkemizde bulunmasından dolayı bu türlerin neden olduğu sıtma vakalarının görülme riski bulunduğu göz ardı edilmemelidir (Alten ve ark. 2007).

##### **4.4.3. Türkiye'de Mevcut Sıtma Durumu**

Sağlık Bakanlığı'nın etkin sıtma savaş politikası sonucu ülkemizde 2013 yılından bu yana yerli sıtma vakası görülmemiştir.

Ülkemizde 2013 yılına kadar görülen yerli sıtma vakaları büyük çoğunluğunun Güneydoğu Anadolu bölgemizle sınırlı olduğu görülmektedir. Yerli sıtma vakası 2008 yılında 166 iken 2009 yılında bu sayı 38'e düşmüştür. 2010 yılına gelindiğinde 9 nüks vaka tespit edildiği bildirilmiştir. Bu verilerinde gösterdiği üzere ülkemizde uygulanan sıtma savaş politikalarının oldukça başarı olduğu görülmektedir.

Uygulanan bu politikalar sonucu 2013 yılından bu yana yerli sıtma vakası bildirilmemiştir (Özbilgin ve ark. 2011; WHO 2015; WHO 2017).

#### **4.5. ULUSLARARASI SEYAHAT ve SITMA**

Günümüzde teknolojinin gelişmesi ve küreselleşme süreci ile birlikte ulaşımın kolaylaşması milyonlarca insan için rahat, ucuz ve sık seyahat edebilme imkanı sunmaktadır. Dünyanın ulaşım araçları ile küçülmesi birçok hastalığın yayılmasını kolaylaştıran en önemli etmenlerdendir. Afrika, Asya ve Amerika başta olmak üzere 91 ülkede endemik olan sıtma, uluslararası seyahat eden insanları risk altına sokmaktadır. Bu ülkelere seyahat eden insanların birçoğu seyahat sırasında veya seyahatten döndükten sonra hastalanmaktadır. Bu seyahatlere bağlı olarak her yıl yaklaşık 10.000'den fazla sıtma olgusu rapor edilmektedir. Bu nedenle sıtma endemik olan ülkeleri ziyaret eden kişilerin seyahatten döndükten sonra ki 3 ay içerisinde özellikle ateş yakınması olursa mutlaka sıtma açısından araştırılması önerilmektedir (WHO 2010).

Ülkemizin bulunduğu coğrafik konum itibari ile göç yolları üzerinde bulunması nedeniyle her yıl farklı ülkelere (Sudan, Yemen, Afganistan, Irak, Yemen, Gana, Mali, Hindistan vb.) *P. vivax* ve *P. falciparum* başta olmak üzere *Plasmodium* türleri ile enfekte olgular ülkemize girmektedir. Ülkemize yurt dışı kaynaklı (import) sıtma vakaları sayılarını incelediğimizde; 1998 – 2009 yılları arasında 588, 2010 yılında 79, 2011 yılında 132 yurt dışı kaynaklı sıtma vakası gözlenmiştir. 2011 yılı yurt dışı kaynaklı sıtma vakalarının 97'si *P. falciparum*, 35'i *P. vivax* olduğu bildirilmiştir (Ozbilgin ve ark. 2010; WHO, 2017)

#### **4.6. SITMADA PATOGENEZ ve KLİNİK BELİRTİLER**

Sıtma enfeksiyonunun en önemli belirtisi ateştir. Sıtma enfeksiyonunda görülen ateşin temeli 2000 yıldan bu yana tam olarak aydınlatılamamıştır. Şizont rüptürü ile febril nöbet arasındaki direkt geçici bağlantı, parazitlerin pirojen bir madde salgıladıklarını düşündürmesine karşın böyle bir maddenin varlığı gösterilememiştir. Endojen pirojen maddenin şizont rüptürü ile açığa çıkan eritrosit ve parazit artıklarını fagosit eden doku makrofajları tarafından salgılandığı iddia edilmiştir. Endojen pirojen bir madde olan tümör nekroz faktörü-cachectin (TNF) sıtmalı hastaların

serumlarında aranmış, ancak bu maddenin sıtmanın ateş patogenezindeki rolü açıklanamamıştır. Yüksek ateşin yol açtığı belirgin vazodilatasyon, efektif plazma hacminde ortostatik hipotansiyona neden olabilecek bir düşmeye yol açmaktadır. Sonuçta antidiüretik hormon ve aldosteron salgısı artmakta, daha sonraları nöbetlere eşlik eden belirgin diaforez, kusma ve su alınımında azalma sonucu sıvı elektrolit dengesi bozulabilmektedir. Hiponatremi de sıklıkla görülen bir bulgu olmaktadır (Kuman ve Dağcı 1999).

Sıtma komplikasyonlarından biri olan anemi, şizogoni sırasında enfekte eritrositlerin rüptürü sonucunda görülen hemolize bağlanabilecek orandan daha büyük olabilmektedir. Splenomegaliye bağlı olarak eritrositlerin dalakta yıkıma uğraması aneminin patogenezine yardımcı olmaktadır. Oluşan aneminin otoimmün kaynaklı olabileceğini gösteren bulgular görülmektedir. Diseritropoesis görülebilir ve sağaltım sonrasında bile anemiye yanıt olarak görülen periferik retiküloz gecikebilir. Hemoliz yaygın olmadıkça hemoglobinemi ve hemoglobinüri pek görülmez. Sıtmaya bağlı massif hemoliz ve hemoglobinüri geliştiğinde tablo *Karasu Humması* adını almaktadır (Kuman ve Dağcı 1999; Özcel 2007).

*Plasmodium falciparum* sıtmasına bağlı olarak görülen akciğer ödemi, akut böbrek yetmezliği ve beyin fonksiyon bozuklukları gibi komplikasyonların ortak temeli anemi ve mikrodolaşımda meydana gelen değişimler sonucu gelişen doku hipoksisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Kuman 1993; Kuman ve Dağcı 1999).

*Plasmodium falciparum* her yaştaki eritrositi enfekte edebilme yeteneğine sahiptir. Bu yüzden yüksek parazitemiye neden olur. *P. falciparum* insanda mikrovasküler hastalığa yol açabilmektedir. *P. falciparum* “yumrular” adı verilen eritrosit zarı değişiklikleri ile mikrovasküler sistemde kan akışını yavaşlamakta buna bağlı olarak dokulara giden oksijen miktarı azalmaktadır. Kılcal damarların endotel bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak permeabilite artabilmekte ve bu durum beyin, böbrek, akciğer ve diğer organlarda hücreler arası boşluğa sıvı ve protein sızmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle *P. falciparum*’a bağlı enfeksiyonlarda sıvı verilmesi çok önemlidir (Kuman ve Dağcı 1999).

Patogenezde mikrotrombusların ve sıtma toksinlerinin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Sıtmaya bağlı akciğer ödemi gelişen hastalarda trombus oluşumu ile birlikte mikrovasküler konjesyon, interstisyel ödem ve hyalin zar oluşumu şeklinde patolojik

değişiklikler görülmektedir. Serebral sıtma olgularında beyin korteksinin gri cevherinde parazit içeren eritrositlerle tıkalı damarlar, perivasküler ödem, halka tarzı hemoraji ve nadiren görülen glial reaksiyon oluşabilmektedir (Kuman ve Dağcı 1999).

Sıtmaya bağlı karakteristik klinik belirtiler sıtma nöbeti adı verilen üşüme, titreme, ateş ve terlemedir. Görülen bu klinik belirtilerin tümü az ya da çok şiddetli olarak *Plasmodium* türlerinin neden olduğu tüm sıtma tiplerinde görülebilmektedir. Bu ek olarak akut sıtma nöbetlerinde anemi ve splenomegali de eşlik edebilir. Sıtma nöbetleri, sıtmaya neden olan *Plasmodium* türüne bağlı olarak 24 - 36 – 48 – 72 saatte bir görülen periyodik karakter göstermektedir. Sıtma nöbeti sırasında görülen klinik belirtiler sıtma parazitinin türüne, hastanın genel sağlık ve beslenme durumuna, genetik özelliklerine, bağışıklık sistemine ve yaşına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (Özcel 2007).

Sıtma parazitinin karaciğer şizogonik evrimini takiben merozoitlerin kan dolaşımına dağılması ile karakteristik sıtma nöbetleri ortaya çıkar. Bu nöbetlerin ortaya çıkmasına kadar geçen süreye sıtmada prodromal dönem adı verilir. Prodromal dönemde halsizlik, baş ağrısı, kol ve bacaklarda ağrılar, ishal, kas ve eklem ağrıları ve hafif ateş gibi gribal enfeksiyon benzeri belirtiler görülmektedir. Ancak bazı olgularda prodromal dönem gelişmeden sıtma nöbetleri ortaya çıkabilmektedir. Eğer kan transfüzyonu, endemik bölgede yaşam veya endemik bölgeye seyahat öyküsü var olan kişilerde prodromal dönemde görülen klinik bulgular gözlenmesi durumunda bu olgularda sıtma mutlaka düşünülmelidir (Kuman 1993; Kuman ve Dağcı 1999; Özcel 2007).

#### **A- Sıtmada Kuluçka (İnkübasyon) Dönemi**

Enfekte bir dişi *Anopheles* cinsi sivrisineğin insandan kan emmesi sırasında sprozoitleri kana vermesinden, ilk sıtma nöbetlerinin görülmesine kadar geçen zamana kuluçka dönemi adı verilmektedir. Kuluçka dönemi *Plasmodium* türlerine bağlı olarak 14 – 30 gün arasında değişmektedir. *P. falciparum* sıtmasında 11 – 16 gün, *P. vivax* sıtmasında 12 – 18 gün, *P. ovale* sıtmasında 11 – 16 gün, *P. malaria* sıtmasında 28 – 37 gün ve *P. knowlesi* sıtmasında 3 – 7 gün olduğu bildirilmektedir. Kuluçka süreleri daha kısa olabileceği gibi daha uzun da olabilmektedir. Özellikle bazı *P. vivax* suşlarının neden olduğu sıtmada kuluçka dönemi 18–26 ay olabilmektedir (Kuman ve Dağcı 1999; Özcel 2007; Singh ve Daneshvar 2013).

## **B- Sıtma Nöbeti**

Üşüme, titreme, ateş ve terleme sıtma nöbetinin karakteristik klinik belirtileridir.

### **1. Üşüme – Titreme**

Ürperme ile birlikte hastada şiddetli üşüme hissi oluşmakta ve çeneleri birbirine vurarak titreme görülebilmektedir. Yorgan veya battaniye altında veya yaz güneşi altında dahi üşüme devam etmektedir. Hastada baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ile üşüme devam eder. Hastanın soluk görünümü yanı sıra dudakları ve parmakları siyanoze görünümündedir. Üşümeye rağmen ateş yükselmeye başlar. Hastanın derisi kuru ve soluk, nabızı hızlı ve zayıftır. Üşüme–titreme genellikle 0.5 – 2 saat devam edebilmektedir (Kuman ve Dağcı 1999; Özcel 2007).

### **2. Yüksek Ateş**

Üşüme–titremeyi takiben ateş yükselmeye başlar. Ateş 40°C'ye kadar çıkabilmektedir. Hastanın yüzü kızarıklık, gözleri parlak, derisi kuru görünümündedir. Hastada şiddetli baş ağrısı görülürken ateşin daha da yükselmesi ile ajitasyon görülebilmektedir. Hastanın nabızı taşikardik ve dolgun olup solunum hızlı, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi belirtiler görülebilmektedir. Deride ürtiker ve eritem tarzında döküntüler olabilmektedir. İdrar normalden az, koyu renklidir. İdrarda albumin ve ürobilinojen pozitif, kan da ise üre ve kolesterol yüksek bulunmaktadır. Ateş genellikle 2 – 6 saat devam edebilmektedir ((Kuman ve Dağcı 1999; Özcel 2007).

### **3. Terleme**

Ateş, hastanın yüzünde, ellerinde ve bacaklarında başlayan terleme ile düşmeye başlar. Terlemenin bütün vücudu kaplamasıyla hızla düşerek normal düzeye inmektedir. Hasta bir sonraki nöbete kadar kendini norma hissetmektedir ((Kuman ve Dağcı 1999; Özcel 2007).

Sıtma nöbetleri reenfeksiyon olmadığı takdirde, *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmalarında 48 saatte, *P. falciparum* sıtmasında 36– 48 saatte, *P. knowlesi* sıtmasında 24 saatte ve *P. malaria* sıtmasında 72 saatte bir görülebilmektedir. Meydana gelen nöbetler parazitin kandaki eritrositer şizogoni evriminin süresine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Konağın bağışıklık sistemine bağlı olarak kandaki eritrositer şizogoni evrimi yavaşlayabilmekte, hatta bir süre durabilmektedir. *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmalarında, karaciğerde bulunan hipnozoitlerin herhangi bir nedenle aktive olmasıyla karaciğer şizogoni evrimi tekrar başlamakta ve eritrositer şizogoni



evrimi sonucunda tipik sıtma nöbetleri tekrar görülebilmektedir (Kuman 1993; Özcel 2007; Singh ve Daneshvar 2013).

#### 4.7. ÜLKEMİZDE SITMA TEDAVİSİ

Sıtma tedavisi için önerilen ilaçlar klorokin, primakin, kinin, meflokin, artemisin ve türevleri, doksisisiklin, tetrasiklin ve klindamisindir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

Ülkemizde son yapılan sıtma tedavi algoritmasının güncellenmesinden önce uygulanan sıtma tedavi protokolü, periferik kan incelemesiyle sıtma tanısı konmuş olgularda; 15 yaşından büyük veya erişkinlere, 1 ve 2. günlerde, günde 600 mg klorokin baz (klorokin tablet 150 mg baz içerdiğinde, 2 tablet sabah, 2 tablet akşam), 3. gün 300 mg klorokin baz (2 tablet bir defada) bol su ile ağızdan verilmekte idi. Çocuklar için 1 ve 2. günlerde, çocuğun ağırlığına göre 10 mg/kg ve 3. günde 5 mg/kg klorokin baz hesaplanarak yine bol su ile verilmesi önerilmekteydi (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

Bu tedaviye ek olarak, primakin, erişkinlere (hamileler, emzirmekte olan kadınlar ve G6PD yetmezliği olanlar hariç) 1. günden başlayarak klorokinle birlikte veya 4. günden başlayarak (klorokin tedavisinden sonra) 14 gün, günde 15 mg baz primakin (1 tablet 15 mg baz içerdiğinde, günde 1 tablet), çocuklara ise günde 0,25 mg/kg baz, hesaplanarak verilmekteydi (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından son yapılan güncelleme ile birlikte sıtma tedavi algoritması güncellenmiştir. Türkiye’de periferik kan incelemesi ile sıtma tanısı konmuş ve *Plasmodium* türü tespit edilmiş olgularda; *P. malariae*, *P. ovale* ve *P. vivax* türlerinin neden olduğu sıtma vakalarında ilk trimesterdeki gebeler hariç tüm vakalarda artemether-lumefantrine tablet (20 mg artemeter ve 120 mg lumefantrine) günde 2 kez olacak şekilde 3 gün verilir. İlk iki doz 8 saat ara ile verilir. Ayrıca, *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmalarında ilave olarak 14 gün primakin (günlük 0,25 mg/kg veya 0,50 mg/kg ) tedavisi uygulanır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

*Plasmodium knowlesi* ve *P. falciparum* türlerinin neden olduğu sıtma vakalarında ilk trimesterdeki gebeler hariç tüm vakalarda artemether-lumefantrine tablet (20 mg artemeter ve 120 mg lumefantrine) günde 2 kez olacak şekilde 3 gün verilir. İlk iki doz 8 saat ara ile verilir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

İlk trimesterdeki gebeler için kinin (600 mg, günde 3 kez) + klindamisin (10 mg/kg, günde iki kez) 7 gün tedavi uygulanır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

Ağır sıtmada ve/veya hasta oral yolla ilaç alamıyorsa, acilen IV veya IM artesunate kullanımına başlanır. Tedavi dozu 2,4 mg/kg üzerinden hesaplanır. 0., 12. ve 24. saatte devamında 24 saatte bir verilir. Artesunate tedavisine en az 24 saat olmak üzere oral tedaviye geçene kadar devam edilir. Hasta 24 saat artesunate ile tedavi edildikten sonra oral tedaviyi alabilecek durumu gelince 3 günlük artemether-lumefantrine tablet ile tedavi tamamlanır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

Primakin gebelerde, 6 aydan küçük çocuklarda ve bu çocukları emzirenlerde kontrendikedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019)

Tedavi tamamlandıktan sonra mutlaka kontrol kanı verilerek sıtma açısından hem mikroskopik hem de PCR yöntemi ile kontrol edilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde görülen sıtma vakaları yurtdışı kaynaklıdır. Bu vakaların tedavileri öncelikle parazitin alındığı ülkedeki direnç durumu göz önüne alınarak düzenlenmektedir (Kuman 1993; Özcel 2007; Özbilgin ve ark. 2010; WHO 2010).

#### **4.8. *Plasmodium berghei*'NİN TARİHÇESİ**

Senegal'de Chatton ve Roubaund tarafından 1913 yılında *Glossina*'larda *Plasmodium berghei*'nin ookistleri bulunmuştur. 1938 yılında Albert Duren Kwango'da *Anopheles dureni*'yi saptamıştır. Vickle ve Ursel 1943 yılında parazit ile enfekte olmuş *Anopheles dureni*'nin erişkinlerini bulmuştur. Vickle presipitin testleri ile bu sineğin beslendiği kanın bazı kemirgenlerden emildiğini keşfetmiştir. Nihayet 1948 yılında Vickle ve Lips tarafından ağaç farelerinin (*Thamnomus surdaster*) kanında *P. berghei*'nin eritrosit formları bulunmuştur. Daha sonra 1954 yılında Vickle Afrika'nın çeşitli bölgelerinden bu paraziti izole etmiştir (Jadin 1965; Ott 1966).

#### **4.9. *Plasmodium berghei*'NİN EVRİMİ**

*Plasmodium berghei*'nin omurgalı vücudunda eşeysiz (şizogonik) ve sivrisineklerde eşeyli (sporogonik) evrim dönemi olduğu, bunlardan omurgalı hayvanların ara konak sivrisineklerin ise kesin konak oldukları bildirilmektedir (Unat 1991).

Omurgalı vücudundaki eşeysiz evrimin ilk dönemi dışı sivrisineğin kan emerken omurgalı konağın derisinden verdikleri sporozoitlerin, dolaşımın karaciğer parankim hücrelerine girerek geçirdikleri alyuvar dışı (eksoeritrositik) dönemdir. Bu dönem ikiye ayrılır. Birinci alyuvar dışı (Primer eksoeritrositik) dönem ve ikinci alyuvar dışı (sekonder eksoeritrositik) dönemdir. Birbirine benzer formları karaciğer parankim hücrelerinde oluşmaktadır. Sporozoit inokulasyonundan yaklaşık 50 saat sonra eksoeritrositik evresi görülür. Sporozoitler deriden girdikten sonra karaciğer parankim hücrelerine girerler ve burada 30 saatte 9 µ, 36 saatte 14 µ, 45 saatte 23 µ ve 50 saat sonunda da 26 µ büyüklüğüne ulaşırlar. Karaciğer parankim hücrelerinde şizogonik evrim sonucu oluşan şizontların içinde 4000 kriptomerozit oluşur. Hem primer eksoeritrositik hem de sekonder eksoeritrositik dönemde oluşan kriptomerozoitler herhangi bir nedenle karaciğer hücrelerini patlatıp serbest kalınca bir kısmı yeniden karaciğer parankim hücrelerini enfekte ederken, bir kısmı da kapiller damarlar yolu ile dolaşıma karışırlar ve eritrositlerin dış kısmına yapışırlar (marginasyon). Daha sonra eritrositlerin içine giren parazitler burada eritrositik şizogoni ile üremelerini sürdürürler ve bu gelişimleri 22 - 25 saatte tamamlanır (Ott 1966; Scholtyseck 1979).

Eritrositler içinde eşeysiz gelişmenin ilk formu olan genç trofozoit halka şeklinde olup taşlı yüzük görünümündedir. Daha sonra olgun trofozoit oluşur ve bunun sitoplazmasında vakuol ve pigment maddesi görülür. Olgun trofozoit vakuolunu yitirip V şeklini alır ve kromatin ikiye bölünür, böylece genç şizont oluşur. Nükleusun daha çok parçalara ayrılması ile olgun şizont meydana gelir, olgun şizont içinde nükleusların çevresinin sitoplazma ile sarılmasıyla merezoitler oluşur. Bu merezoitler 8-12 adettir. Eritrositlerin parçalanmasıyla serbest kalarak kana karışan merezoitler yeniden enfekte olmamış eritrositlere girerek eritrositik şizogoniyi sürdürürken bir kısmında girdikleri eritrositlerde mikrogametosit ve makrogametosit'e dönüşürler (Gametogenesis) (Ott 1966; Scholtyseck 1979).

Gametositler iç organ kapillerinde olgunlaşır sonrada periferik kana dağılırlar. Gametositler gelişimlerini sürdürebilmek için dışı sivrisineğe ihtiyaç duyarlar. Dışı sivrisinek (kesin konak) kan emerken gametositleri alır. Ara konakta gametogenesis ile başlayan kesin konakta (sivrisinekte) sürdürülen gelişme ve üreme dönemine sporogoni denir. Makrogametositler ve mikrogametositler sivrisineğin midesinde sindirilemezler (Ott 1966; Scholtyseck 1979).

Eritrositin hazmedilmesiyle serbest kalan mikrogametosit'in içindeki kromatin küçük parçalara bölünür. Mikrogametositin yüzeyinde kamçıya benzeyen uzantılar oluşur ve her bir uzantıya çekirdek tanecikleri girer sonrada bunlar ana hücreden kopup (Eksflagellasyon) serbest hareket edebilirler. Bu şekilde mikrogametositten mikrogametler oluşmuş olur. Makrogametositin içinde bulunduğu eritrositin sindirilmesiyle serbest kalan parazit yuvarlak şekil alarak makrogamete dönüşür (Ott 1966; Scholtyseck 1979).

Mikrogametin makrogamet çeperine değdiği yerde küçük bir kabarıklık oluşur ve mikrogamet buradan içeri girer (fekondasyon), bu şekilde döllenme oluşur. Makrogametın kabuğu kalınlaşır ve zigot meydana gelir. Zigotun kabuğu incelik ve amibimsi hareket eden ookinet oluşur. Ookinet midenin epitel dokusuna girinceye kadar en çok 15 µ büyüklüğüne ulaşır. Ookinet sivrisineğin intestinal hücreleri içine yerleşir, burada yuvarlak bir şekil alarak çeperi kalınlaşır, hareketi durur ve ookist oluşur. Ookistlerin oluşmasına kadar geçen süre yaklaşık 48 saattir. Ookistlerin içindeki çekirdeğin parçalanması ve çevrelerinin sitoplazma ile kuşatılmasıyla sporozoitler oluşur, sporozoitleri taşıyan keseye sporokist denir. Sporokistler içinde sporozoitler birbirine paralel sıralar halinde dizilirler, sporozoitler en erken 8. günde görülürler. Sporokistlerin parçalanmasıyla serbest kalan sporozoitler sivrisineğin vücut boşluğuna dökülür. Vücut boşluğundan bütün organlara dağıldıkları gibi tükürük bezlerine de geçerler. Sivrisinek kan emerken tükürük salgısı ile birlikte sporozoitleri de verdiğiinden, paraziti ara konaklara bulaştırmış olur (Ott 1966; Scholtyseck 1979).

#### **4.10. *P. berghei*'NİN ÇALIŞMALARDA KULLANILMA NEDENİ**

Vickle ve Lips'in 1948 yılında Afrika ağaç farelerinin (*Thamnomys surdaster*) kanında bulduğu *P. berghei*, laboratuvarlarda basit sıtma modeli olarak kullanılmaktadır. Kemirgenlerde *P. berghei* ile deney hayvanlarında çalışmalar 1950 yılında başlamıştır. Laboratuvar çalışmalarında memelilere en uygun sıtma modeli olan bu parazit kullanılarak şizogenik, sporogenik evre hakkında ve bunun yanı sıra patolojik, fizyolojik, kemoteropik, immunolojik alanda çok sayıda çalışma yapılmıştır (Kreier ve Ristic 1964; Jacobs 1965; Ott 1966; Strickland 1982).

Mc Cutchan ve arkadaşları *Plasmodium* 'ların temel DNA yapılarını incelerken, *P. falciparum*'un temel DNA yapısının kemirgen *Plasmodium* 'larının temel DNA

yapısına diğer *Plasmodium* türlerine göre daha yakın olduğunu bildirmişlerdir (McCutchan ve ark. 1984).

*Plasmodium falciparum* ile evrimsel yakınlığı olabileceği düşünöldüğünden ve laboratuvar çalışmalarında memelilere en uygun sıtma modelinin etkeni olduğundan dolayı kemirgen sıtması parazitlerinden *P. berghei* seçilerek çalışmalarımızda kullanılmıştır.



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

### 5.1. DENEY HAYVANLARI ve PARAZİT SUŞU

Çalışmamızda, American Type Culture Collection (ATCC) / Virginia / USA'dan temin edilen ve Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazit Bankasında sıvı azot tankında saklanmakta olan kemirgen sıtma etkeni *P. berghei* suşu ve deney hayvanı olarak da 2– 4 aylık, ortalama 20-25 g ağırlıkta erkek Balb/C fareler ile araştırmamız yapılmıştır.

### 5.2. *P. berghei* PASAJLARI ve DENEY HAYVANI ENFEKSİYONLARI

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazit Bankasında saklanan *P. berghei* suşu sıvı azot tankından çıkarıldıktan sonra 37°C'lik su banyosunda çözdürülmüştür. 37°C'lik su banyosunda çözdürülen *P. berghei* suşu bir fareye intra peritoneal (I.P.) olarak verilmiştir. Gün aşırı fare kuyruk ucundan kan alınarak ince yayma preparatları hazırlanmış ve giemsa boyası ile boyanarak parazit yüzdesine bakılmıştır. 10 gün sonunda steril kabin içerisinde farenin koltuk altı veni kesilerek alınan ve enfeksiyon oranı  $10^7$ /ml *P. berghei* olacak şekilde seyreltilen kandan her bir fareye 0,25 ml intra peritoneal (Resim 1) olarak verilerek çalışmamızda planladığımız gruplar oluşturulmuştur.

### 5.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmamızda 5 grup oluşturulmuştur. Her bir grupta 2– 4 aylık, ortalama 20 – 25 g ağırlıkta, erkek 5 adet Balb/C cinsi fare bulunmaktadır.

- I. Grup : Bir gün tedavi alan (50 mg/kg/gün Klorokin )
- II. Grup : İki gün tedavi alan (50 mg/kg/gün Klorokin )
- III. Grup : Üç gün tedavi alan (50 mg/kg/gün Klorokin ) (Tam tedavi alan )
- IV. Grup : Tedavi almayan

#### V. Grup : Serum fizyolojik verilen grup

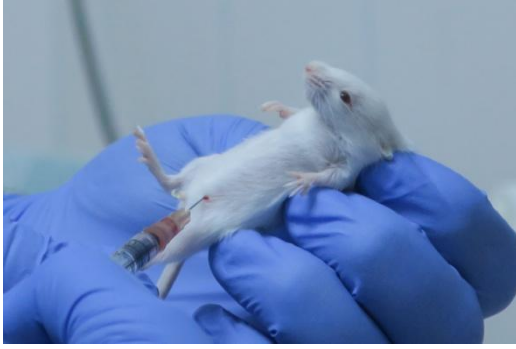
Farelere sıtma tedavisi için gavaj yardımıyla 50 mg/kg/gün klorokin verilmiştir (Resim 2-3). I., II. Grupta yer alan fareler sıtma tedavisini eksik alan grupları oluşturmakta iken III. Grupta yer alan fareler sıtma tedavisini tam alan grubu oluşturmaktadır. Plasebo etkisinin göz ardı edilmesi için V. Gruba serum fizyolojik verilmiştir. Enfeksiyonun gelişimini izlemek amacıyla IV. Gruba tedavi verilmemiştir.

Tedavi almayan grup dışındaki gruplarda bulunan farelere *P. berghei*'nin verildiği günden 2 gün sonra tedaviye başlanmıştır.

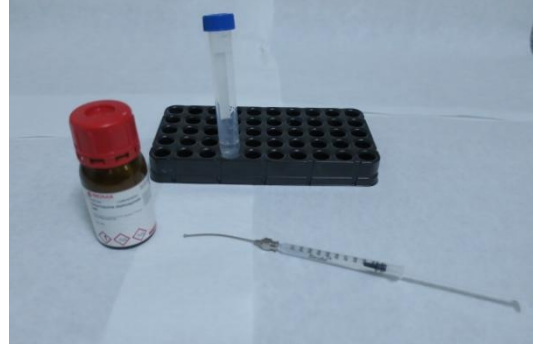
#### 5.4. TEDAVİ ve ENFEKSİYONLARIN TAKİBİ

Çalışmamızda oluşturulan 5 gruptan ilk üç gruba klorokin tedavisi uygulanmıştır. Birinci gruba bir gün 50 mg/kg/gün klorokin tedavi, ikinci gruba iki gün 50 mg/kg/gün klorokin tedavisi ve üçüncü gruba üç gün 50 mg/kg/gün klorokin tedavisi uygulanmıştır. Üçüncü grup tam tedavi alan kontrol grubu olarak planlanmıştır. Dördüncü gruba tedavi uygulanmamış ve tedavi almayan kontrol grubu olarak planlanmıştır. Beşinci gruba serum fizyolojik verilmiştir.

Enfeksiyonun verildiği 2. günden sonra tedavilere başlanmıştır. 21 gün boyunca farelerin enfeksiyon durumları takip edilmiştir. Tedavi bitiminden itibaren gūnaşırı her bir farenin kuyruk ucu kesilerek kan alınmıştır (Resim 4). Alınan kanın bir kısmı ile ince yayma preparatları hazırlanmış ve giemsa boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda 100X objektif ile incelenerek parazit varlığı açısından kontrol edilmiştir (Resim 5–6). Alınan kanın geri kalan kısmı Real Time PCR ile parazite ait hedef gen bölgesi aranarak kontrol edilmiştir.



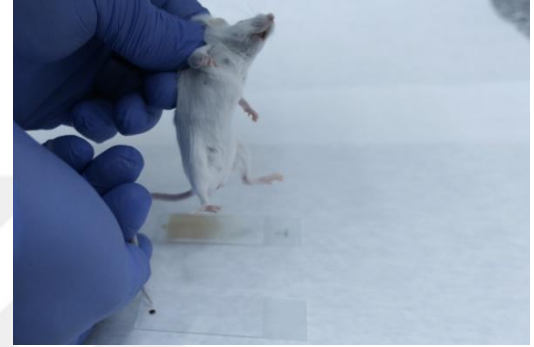
**Resim 1.** *Plasmodium berghei* parazitinin IP verilmesi



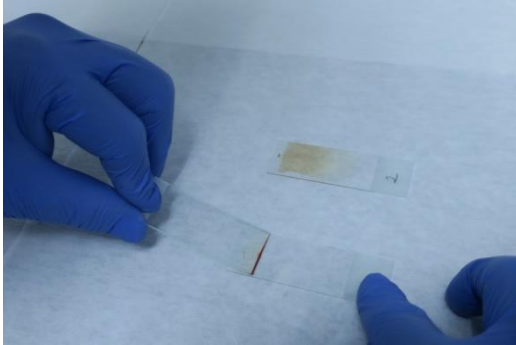
**Resim 2.** Klorokin ilacı ve gavaj



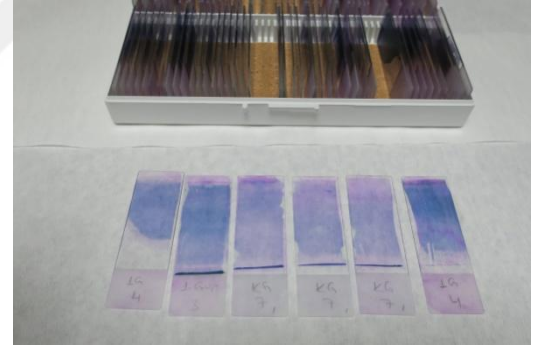
**Resim 3.** Klorokin ilacının gavaj yardımıyla fareye verilmesi



**Resim 4.** Fare kuyruk ucundan kan alınması ve preparat hazırlanması



**Resim 5.** İnce yayma preparatlarının hazırlanması



**Resim 6.** Giemsa boyalı ince yayma preparatları

## 5.5. REAL TIME PCR RNA İZOLASYONU

Real Time PCR çalışması için gerekli RNA izolasyonu işlemi QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen, Germany) kullanılarak yapılmıştır.

Her fareden endorf tüpüne alınan 50  $\mu$ L kan üzerine 250  $\mu$ L Buffer EL eklenmiştir. Ependorf tüpleri 15 dk buz içerisinde inkübasyona bırakılmıştır. Bu işlem sırasında 5. ve 10. dk'larda tüpler vorteksle karıştırılmıştır. Daha sonra tüpler +4°C'de 400 g 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üst kısım atılmıştır. Pellet üzerine 100  $\mu$ L Buffer EL eklenmiş ve vorteksle karıştırılmıştır. Tüpler +4°C'de 400



g 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üst kısım atılmıştır. Pellet üzerine 350 µL Buffer RTL eklenmiş ve vorteksle karıştırılmıştır. Karışım QIAshredder spin column tüplerine aktarılmıştır. Tüpler 2 dk maksimum hızda santrifüj edilmiştir. Filtrenin altında kalan kısım üzerine 350 µL %70'lik etanol eklenmiş ve pipetle karıştırılmıştır. Bu karışım QIAamp spin column tüplerine aktarılmış ve 15 sn 8000 g de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstteki filitre tüp yeni bir collection tüpe yerleştirilmiştir. Filtreli tüp içerisine 700 µL Buffer RW1 eklenmiş ve 15 sn 8000 g de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstteki filitreli tüp yeni bir collection tüpe yerleştirilmiştir. Filtreli tüp içerisine 500 µL Buffer RPE eklenmiş ve 15 sn 8000 g de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstteki filitreli tüp yeni bir collection tüpe yerleştirilmiştir. Filtreli tüp içerisine 500 µL Buffer RPE eklenmiş ve maksimum hızda 3 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstteki filitreli tüp yeni bir collection tüpe yerleştirilmiştir. Ortamdaki etanolün tamamen uçması için filitreli tüp boş olarak maksimum hızda 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstteki filitreli tüp 1,5 ml'lik ependorf tüp içerisine yerleştirilmiştir. Filtreli tüp içerisine 50 µL RNase-free water eklenmiş ve 8000 g de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası filitreli tüp atılmıştır. Ependorf tüpü içerisinde RNA elde edilmiştir. Çalışma yapılarına kadar ependorf tüpleri -86°C'de bekletilmiştir (<http://www.algimed.by/download/EN-QIAamp-RNA-Blood-Mini-Handbook.pdf>, Erişim tarihi: 25 Mart 2019).

## 5.6. cDNA ELDESİ

cDNA eldesi amacı ile High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Carlsbad, CA) kullanılmıştır.

Çalışma için gerekli olan mix her bir örnek için; 2 µL 10x RT Buffer, 2 µL 10x RT Random Primers, 0,8 µL 25x dNTP, 1 µL MultiScribe™ Reverse Transcriptase, 4,2 µL Nuclease-Free Water ve 10 µL RNA eklenmiştir.

Hazırlanan mix ependorf tüplerine dağıtılmış ve thermal cycler cihazına yerleştirilerek 65°C'de 5 dk tutulmuştur. Daha sonra çalışma RNA örnekleri eklenmiştir.

**Tablo 2.** cDNA protokolü

	1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak
Sıcaklık (°C)	25	37	85	4
Süre	10 dk	120 dk	5 dn	∞

Her bir örnek 0.2 µL'lik ependorf tüpleri içerisine hazırlanmıştır. Ependorf tüpleri thermal cycler cihazına yerleştirilerek yukarıda belirtilen döngü çerçevesinde cDNA eldesi gerçekleştirilmiştir (Tablo 2). ([https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/4375222\\_HighCap\\_cDNA\\_ReverseTranscripKits\\_PI.pdf](https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/4375222_HighCap_cDNA_ReverseTranscripKits_PI.pdf), Erişim tarihi: 25 Mart 2019)

### 5.7. REAL TIME PCR ÇALIŞMASI

*Plasmodiumberghei* parazitinin 18S ribosomal RNA gen bölgesine özgü primerleri kullanılarak Real Time PCR çalışılmıştır (Bhanot ve ark. 2003).

*P. berghei* 18S rRNA

forward : AAGCATTAAATAAAGCGAATACATCCTTAC

reverse : GGAGATTGGTTTTGACGTTTATGTG

Real Time PCR için primer çalışma solüsyonu 1 µL forward, 1 µL reverse, 18 µL Nuclease-Free water olarak hazırlanmıştır.

**Tablo 3:** *P. berghei* parazitinin 18S ribosomal RNA gen bölgesine özgü primerleri ile hazırlanan PCR protokolü

Program	Cycles	°C	Süre
Ön Denatürasyon	1	95	15 dk
		95	20 sn
Döngü	40	60	30 sn
		72	50 sn

Real Time PCR analizi için her bir örnek için hazırlanan mix toplam 23 µL olacak şekilde hazırlanmıştır. Mix; 12,5 µL 2x SYBR Green PCR Master Mix, 1,6 µL primer çalışma solüsyonu ve 8,9 µL Nuclease-Free water oluşmuştur. 2 µL cDNA eklenerek çalışma Rotor Gene cihazına yüklenmiştir. Yukarıda belirtilen PCR

protokolüne uygun olarak çalışma yapılmıştır (Tablo 3). PCR protokolünde ön denatürasyon 1 cycle 95°C 15 dakika olarak uygulanmıştır. Döngü aşaması 40 döngüden oluşmuştur. 1 döngü 95°C 20 saniye denatürasyon, 60°C 30 saniye bağlanma ve 72°C 50 saniye uzama aşamalarını içermektedir.

Real Time PCR çalışması sonunda Rotor Gene cihazının analiz programına göre amplifikasyon grafikleri değerlendirilmiştir.



## 6. BULGULAR

Çalışma gruplarının farelerin kuyruk ucundan alınan kandan yapılan giemsa boyası ile boyanan preparatlarının ışık mikroskopunda immersiyon objektifi ile incelenmesi sonucunda ;

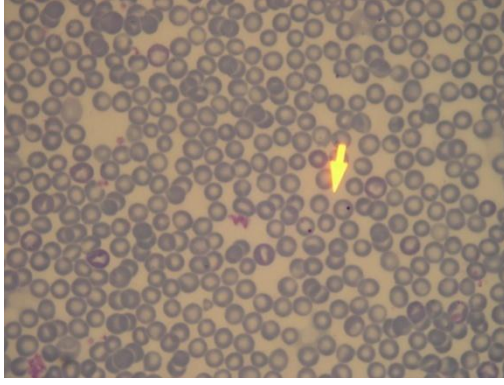
Bir gün tedavi alan I. Grup farelerin kan preparatlarında enfeksiyon verildiği 3. günden itibaren *P. berghei* parazite rastlanmıştır. Bu gruptaki farelerin kan yaymaları incelendiğinde paraziteminin giderek arttığı ve 15. günde farelerin öldüğü gözlenmiştir (Resim 7).

İki gün tedavi alan II. Grup farelerin preparatları incelendiğinde 3. günden itibaren *P. berghei* parazite rastlanmış fakat ilk gruba göre ilk günlerde parazitemi hızının daha yavaş arttığı daha sonra logaritmik olarak arttığı görülmüştür. II. Grup farelerin 17. günde öldüğü gözlenmiştir (Resim 8).

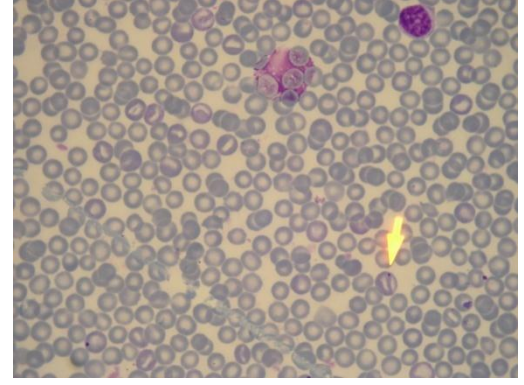
Üç gün tedavi alan III. Grup farelerin enfeksiyon verildikten 2. gün sonra yapılan kan preparatlarında *P. berghei* parazite rastlanırken, 5. ve 7. gün yaymalarında da *P. berghei* parazite rastlanmış, fakat daha sonra yapılan preparatlarında parazite rastlanmamıştır (Resim 9).

Tedavi olmayan IV. Grup farelerin preparatlarında enfeksiyonun verildiği 2. günden itibaren *P. berghei* paraziti gözlenmiştir. Ardışık günlerde yapılan preparatların incelenmesinde paraziteminin giderek arttığı gözlemlenmiş ve bu gruptaki farelerin enfeksiyon verildikten 13 gün sonra ex olduğu görülmüştür (Resim 10).

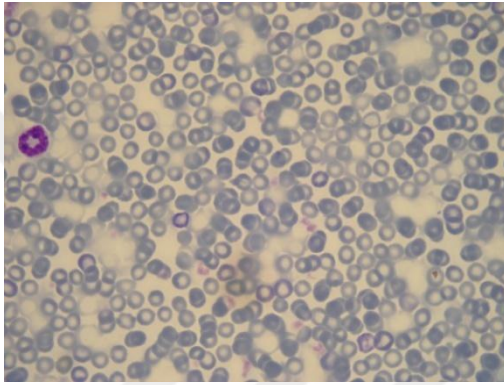
Aynı şekilde serum fizyolojik verilen V. Grup farelerin preparatları incelendiğinde paraziteminin giderek arttığı görülürken bu gruptaki farelerin de 13 gün sonra öldüğü görülmüştür (Tablo 4).



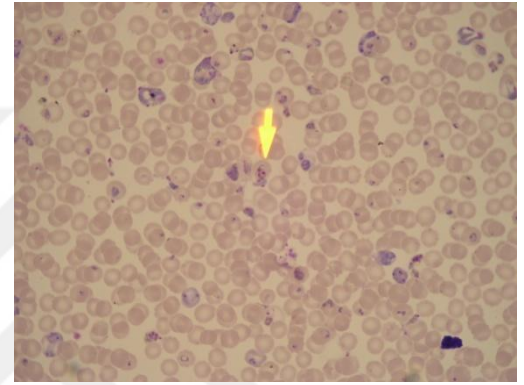
**Resim 7.** Bir gün tedavi verilen I. Grup farelerin giemsa boyalı preparatı



**Resim 8.** İki gün tedavi verilen II. Grup farelerin giemsa boyalı preparatı



**Resim 9.** Tam tedavi verilen III. Grup farelerin tedavi sonrası giemsa boyalı preparatı



**Resim 10.** Tedavi verilmeyen IV. Grup farelerin giemsa boyalı preparatı

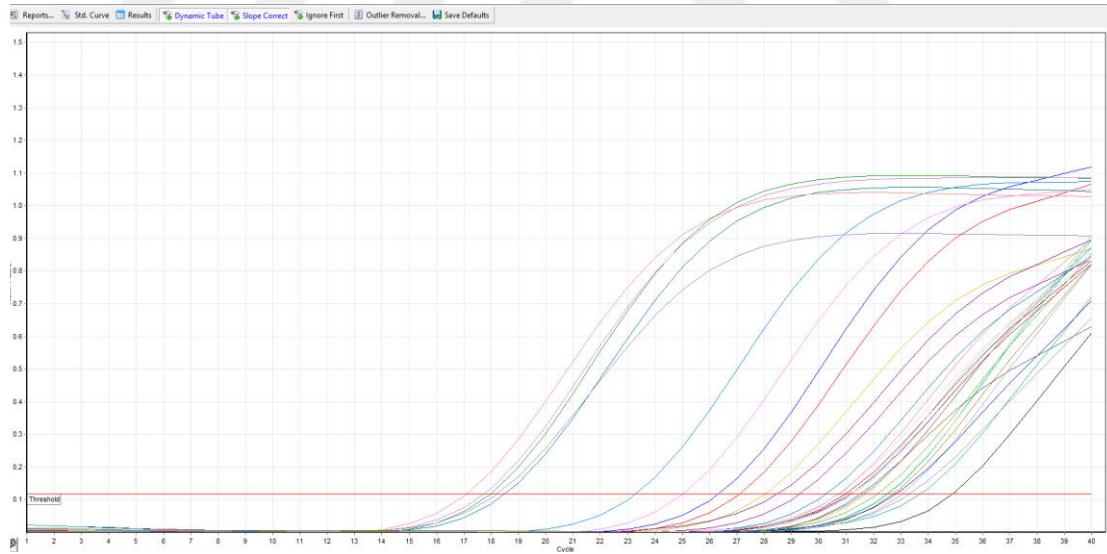
**Tablo 4.** Giemsa boyalı ince yayma preparatlarının immersiyon mikroskobu ile incelenme sonucu *P. berghei* saptanma durumu

GÜN	I. GRUP	II. GRUP	III. GRUP	IV. GRUP	V. GRUP
0.	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
1.	<i>Tedavi</i>	<i>Tedavi</i>	<i>Tedavi</i>		<i>Tedavi</i>
2.		<i>Tedavi</i>	<i>Tedavi</i>		<i>Tedavi</i>
3.	Pozitif	Pozitif	<i>Tedavi</i>	Pozitif	<i>Tedavi</i>
5.	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
7.	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
9.	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif
11.	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif
13.	Pozitif	Pozitif	Negatif	Ex	Ex
15.	Ex	Pozitif	Negatif	-	-
17.	-	Ex	Negatif	-	-
19.	-	-	Negatif	-	-
21.	-	-	Negatif	-	-

Tedavi bitiminden sonra ardışık günlerde farelerden alınan kanların Real Time PCR ile *P. berghei* paraziti için hedef gen bölgesinin varlığı açısından değerlendirilmiştir. Enfeksiyonun verildikten sonra ki 7. gün tüm grupların kanlarında *P. berghei* PCR pozitifliği saptanmıştır. Daha sonraki günlerde alınan kanlarında ise I., II., IV. ve V. Gruplardaki farelerin tüm kan örneklerinde PCR pozitifliği görülürken, III. Grup farelerin kan örnekleri negatif sonuç vermiştir (Şekil 3) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Real Time PCR sonucu *P. berghei* saptama durumu

GÜN	I. GRUP	II. GRUP	III. GRUP	IV. GRUP	V. GRUP
7.	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
9.	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif
11.	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif
13.	Pozitif	Pozitif	Negatif	Ex	Ex
15.	Ex	Pozitif	Negatif	-	-
17.	-	Ex	Negatif	-	-
19.	-	-	Negatif	-	-
21.	-	-	Negatif	-	-



**Şekil 2.** Real – Time PCR amplifikasyon eğrileri

## 7. TARTIŞMA

Sıtma insanlık tarihinin çok eski zamanlarından bu yana bilinen, enfekte *Anofel* cinsi sivrisineklerin kan emmesi sonucu bulaşan paraziter bir hastalıktır. Yaklaşık 170 sıtma çeşidi tanımlanmaktadır. İnsanlarda enfeksiyona neden olan sıtma etkenleri *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* ve son zamanlarda bildirilen *P. knowlesi* türleridir.

Dünya Malarya raporuna göre 2016 yılında 91 ülkeden 216 milyon sıtma vakası bildirilmiştir (WHO 2017). Dünya genelinde 2016 yılında 445 bin kişinin sıtma nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. Bu ölümlerin %91'i Afrika bölgesinde, %6'sının da Güney Asya bölgesinde olduğu vurgulanmıştır (WHO 2017).

Dünya Sağlık Örgütü'nün uygulamış olduğu programlar sayesinde dünya genelinde sıtma olgularında büyük düşüşler meydana gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesine bağlı ülkelerde 1995 yılında 90.712 yerli sıtma olgusu bildirilirken 2015 yılında yerli sıtma olgusu görülmemektedir. Doğu Akdeniz Bölgesi ülkelerinde de sıtma olgularında uygulanan programlar sonucunda büyük ölçüde yerli sıtma olgu sayılarının azaldığı bildirilmektedir. Dünya genelinde sıtma olgularının büyük çoğunluğu Afrika Bölgesi ülkelerinde ve Güney Asya Bölgesi ülkelerin de görülmektedir. Ülkemizde de 2013 yılından bu yana yerli sıtma olgusu bildirilmemiştir (WHO 2017).

Ülkemizde görülen sıtma olgularının tümü yurtdışı kaynaklı (import) olgulardır. İmport sıtma olgularını, sıtmanın endemik olduğu Afrika ve Güney Asya Bölgesi ülkelerine çalışmak veya turizm amacıyla giden vatandaşlarımız ile ülkemizin Avrupa ile Asya kıtalarını bağlayan coğrafik konumu nedeniyle göç hareketlerinin merkezinde yer alması nedeniyle ülkemize giriş yapan düzensiz göçmenler oluşturmaktadır. İmport vakaların büyük bir kısmının geldikleri ülkelerde tanı konulması ve tedavi verilmesine rağmen kişilerin tedavilerini tam olarak almadıkları ve ülkemizde hastalıklarının tekrar nüks ettiği gözlenmiştir.

Perandin ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada sıtmanın endemik olduğu bölgeden dönen ve ateş şikayeti olan 122 hastadan alınan kan örneklerinde

mikroskopik ve PCR yöntemi ile sıtma taraması yapılmıştır. Yapılan tarama sonucunda mikroskopi ile 61 hastanın pozitif olduğu PCR yöntemleri ile yapılan incelemede ise 62 hastanın pozitif olduğu bildirilmiştir (Perandin ve ark. 2004).

Mangold ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada 358 hasta kan örneği incelenmiştir. Taranan bu örneklerden 76'sı mikroskopik inceleme ile pozitif bulunmuştur. Mikroskopi ile pozitif bulunan ve tür tayini yapılan 76 örneğin PCR yöntemi ile tür tayini yapıldığında 74 örnek pozitif olarak bulunmuştur. PCR yöntemi ile tespit edilemeyen 2 örneğin mikroskopik olarak %0,01 *P. falciparum* parazitemisi olduğu bildirilmiştir (Mangold ve ark. 2005).

Elsayed ve arkadaşlarının 2006 yılında mikroskopi ve Real Time PCR yöntemleri ile taradıkları 78 hastanın taramasında mikroskopi ile 28 hastanın pozitif, PCR yöntemi ile 27 hastanın pozitif olduğu bildirilmiştir. Mikroskopik inceleme ile *P. ovale* olarak tanı konulan hastanın PCR yöntemi ile negatif olduğu bildirilmiştir (Elsayed ve ark. 2006).

Batı Afrika ülkesi olan Gambiya'da Nwakanma ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu bir çalışmada sıtma şüphesi ile polikliniğe başvuran 386 hastanın kan, tükürük ve idrar örneklerinin tanısal doğruluğunun mikroskopi ve PCR yöntemi ile karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmada 386 hastanın giemsa boyalı preparatları mikroskopik incelemesi iki farklı uzman tarafından yapılmıştır. Tüm kan örneklerini inceleyen birinci uzman 54 pozitif sonuç verirken, ikinci uzman ise 62 pozitif sonuç vermiştir. PCR yöntemiyle kan örnekleri değerlendirildiğinde de 68 pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada sıtma tanısında altın standart kabul edilen mikroskopi yönteminde deneyimli kişiler tarafından preparatların değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir. Ancak uzmanların incelemelerine karşın tanı ve hasta takibinde parazit sayısı çok az olduğunda veya iyi boyanmayan preparatlarda sadece mikroskopi yöntemi ile yapıldığında yanlış negatif sonuç verme olasılığı bulunmaktadır (Nwakanma ve ark. 2009).

Rantala ve arkadaşlarının 2010 yılında Malavi'de hamile 475 kadın hastanın sıtma taramasında mikroskopi yöntemi ile PCR yöntemini karşılaştırmışlardır. Mikroskopi ile 14 hastanın pozitif olduğu ve bunların 11'i *P. falciparum*, 3'ü *P. malariae* olarak tanımlanmıştır. PCR yöntemi ile 51 hastada pozitif sonuç buldukları ve mikroskopi yönteminde *P. falciparum* tanısı konan 1 hastanın negatif olduğu, *P. malariae* tanısı konan 3 hastadan 2 sinin negatif olduğu ve negatif olarak bildirilen



461 hastadan 40 hastanın *P. falciparum* pozitifliği bildirilmiştir (Rantala ve ark. 2010).

Genç ve arkadaşlarının 2010 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji bölümüne 1999 – 2009 yılları arasında sıtma şüphesi ile başvuran 92 hastanın mikroskopik ve PCR yöntemleri ile incelemesi yapılmıştır. Mikroskopik inceleme sonucunda 44 hasta pozitif değerlendirilirken, Real Time PCR yöntemi ile 56 hasta pozitif olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Genc ve ark. 2010).

Dormond ve arkadaşlarının 2004 – 2008 yılları arasında tanı laboratuvarlarına gelen 83 kan örneğinin mikroskop yöntemi ve PCR yöntemi ile sıtma açısından taraması yapılmıştır. Bu tarama sonucunda mikroskop yöntemi ve PCR yöntemi ile 82 hasta kan örneğinde sıtma paraziti pozitif bulunmuştur. Sadece bir örnek mikroskopi yöntemi ile pozitif olarak değerlendirilirken PCR yöntemi ile negatif saptanmıştır. Bu hastaya ait incelenen ince yayma preparatından tek bir trofozoite rastlandığı bildirilmiştir (Dormond ve ark. 2011).

Congpuong ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada Tayland'ın kuzey batısında yapılan bir taramada 475 kişi sıtma açısından taranmıştır. Bölge sıtma merkezinde mikroskopik yönden taranan hastaların hepsi negatif olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra tüm örnekler PCR yöntemi ile çalışılmış ve uzman mikroskopist tarafından tekrar incelenmiştir. Bu incelemenin sonucunda uzman mikroskopist ve PCR yöntemi ile 8 kişi sıtma açısından pozitif bulunurken 1 kişi sadece PCR yöntemiyle pozitif olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Congpuong ve ark. 2012).

Sıtma tedavisinde sıtmaya neden olan parazit türünün saptanması tedavinin şekillenmesi açısından önem taşımaktadır. Mikroskopi yöntemi ile yapılan tür tayinleri deneyimli bir mikroskopist olmadan yapılıyorsa çıkan değerlendirme sonucunun PCR yöntemi ile teyit edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sıtma tanı, tür tayini ve hasta takibinde mikroskopi yönteminin yanısıra PCR yöntemide kullanılmalıdır. Yöntemlerden sadece birinin kullanılması durumunda parazitemi yükünün az olduğunda yanlış negatif sonuç vermemize neden olabileceği düşünülmektedir.

Lo ve arkadaşlarının Myanmar - Çin sınırında 2016 yılında yapmış oldukları bir çalışmada 63 *P.falciparum* enfeksiyonu tanısı konmuş hastanın tedavi takibi yapılmıştır. Tedavi takibinde PCR yöntemi kullanılmıştır. Tedavi sonucu parazit de meydana gelen morfolojik değişikliklerden dolayı parazit yükünü mikroskopi ile

ölçmenin uygun olmadığı bildirilmiş ve antimalaryal tedavi sırasında PCR yönteminin kullanılmasının takip açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Çalışmalarında hastaların %9,5'inde 2-3 günlük tedaviden sonra tekrarlayan parazitemi görüldüğü bildirilmiştir (Lo ve ark. 2016).

Sıtma tanısında ve hasta takibinde kalın damla, ince yayma preparatların giemsa boyanması ile mikroskopta incelemesi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Özellikle saha taramalarında kullanımının kolay olması, maliyet açısından oldukça düşük maliyetli olması, kullanılan malzemelerin her laboratuvarında bulunuyor olması mikroskopi yönteminin yaygın kullanımı olması açısından avantaj sağlamaktadır. Fakat preparatların incelenerek doğru tanı ve tür tayininin yapılması için deneyimli uzmanlara gereksinim vardır. Özellikle hasta takibinde ve tam olarak tedavi almayan vakalarda tanı koymak oldukça zordur. Vakaların büyük çoğunluğunda parazit atipik bir formda görülmektedir.

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sıtma tanısında ve hasta takibinde altın standart mikroskopi yöntemi olarak kabul edilse de mikroskopi yöntemi deneyimli bir mikroskopist gerektirmektedir. Sıtma tanısında parazitin tanınması ve tür tespiti hastalığın tedavisine yön verdiği için büyük önem taşımaktadır. Real Time PCR yönteminin kullanılmasında tanı, tür tayini ve hasta takibi açısından büyük kolaylık ve kısa zaman içerisinde sonuç verilmesi klinisyene büyük kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir. Özellikle tedavi sonrasında sıtma tanısında ve hasta takibinde mikroskopi yönteminin kullanılması gerektiği fakat bu yöntemi desteklemek açısından Real Time PCR yöntemi ile koordineli bir şekilde testlerin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

## 9. KAYNAKLAR

Alten B, Kampen H, Fontenille D. Malaria in Southern Europe: Resurgence from the past?. İçinde: Takken W, Knols BG. In Emerging pests and vector-borne diseases in Europe. Wageningen Academic Publishers: Wageningen; 2007. s: 35 – 57

Bhanot P, Frevert U, Nussenzweig V, Persson C. Defective sorting of the thrombospondin-related anonymous protein (TRAP) inhibits *Plasmodium* infectivity. Mol Biochem Parasitol. 2003, 126(2): 263 – 273

CDC. Malaria Life-Cycle. 2019. <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>.

Conquuong K, Saejeng A, Suq-Aram R, Aruncharus S, Darakapong A, Meshnick SR, Satimai W. Mass blood survey for malaria: pooling and real-time PCR combined with expert microscopy in north-west Thailand. Malar J. 2012, 11: 288

Dormond L, Jatou-Oqay K, de Valliere S, Genton B, Bille J, Greub G. Multiplex real-time PCR for the diagnosis of malaria: correlation with microscopy. Clin Microbiol Infect. 2011, 17(3): 469 – 475

Elsayed S, Plewes K, Church D, Chow B, Zhang K. Use of molecular beacon probes for real-time PCR detection of *Plasmodium falciparum* and other *plasmodium* species in peripheral blood specimens. J Clin Microbiol. 2006, 44(2): 622 - 624

Genc A, Eroglu F, Koltas IS. Detection of *Plasmodium vivax* by Nested PCR and Real-Time PCR. Korean J Parasitol. 2010, 48(2): 99 – 103

Jacobs RL. Selection of strains of *Plasmodium berghei* resistant to quinine, chloroquine and pyrimethamine. J Parasitol. 1965, 51(3): 481 – 482

Jadin J. Bibliographie du *Plasmodium berghei*. Annales de la Societe Belge de Medecine Tropicale. 1965, 45: 473 - 496

Kreier JP, Ristic M. Detection of a *Plasmodium berghei* Antibody complex formed in vivo. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1964, 13(1): 6 - 10

Kuman HA. Sıtma-Malaria. İçinde: zcel MA (eds.). GAP ve Parazit Hastalıkları. Ege Üniversitesi Basım Evi. İzmır; 1993. s: 29 – 52

Kuman A, Dağcı H. Sıtmanın Patolojisi ve Fizyopatolojisi. İçinde: zcel MA (eds). Sıtma, Malaria. Ege Üniversitesi Basımevi.: İzmır; 1999, s: 99 - 118

Lo E, Nquyen J, Oo W, Hemming-Schroeder E, Zhou G, Yang Z, Cui L, Uan G. Examining Plasmodium falciparum and P. vivax clearance subsequent to antimalarial drug treatment in the Myanmar-China border area based on quantitative real-time polymerase chain reaction. BMC Infect Dis. 2016, 16: 154

Mangold KA, Manson RU, Koay ESC, Stephens L, Regner MA, Thomson RB, Peterson LR, Kaul KL. Real-Time PCR for detection and identification of Plasmodium spp. J Clin Microbiol. 2005, 43(5): 2435 – 2440

McCutchan TF, Dame JB, Miller LH, Barnwell J. Evolutionary relatedness of Plasmodium species as determined by the structure of DNA. Science. 1984, 225(4664): 808 - 811

Nwakanma DC, Gomez-Escobar N, Walther M, Crozier S, Dubovsky F, Malkin E, Locke E, Conway DJ. Quantitative detection of Plasmodium falciparum DNA in saliva, blood and urine. J infect Dis. 2009, 199(11): 1567 - 1574

Ott KJ. Malariology. İçinde: Granham PCC (eds.). Malaria Parasites and Other Haemosporidia. Science: Oxford; 1966, s: 1029

zbilgin A, Topluođlu S, Es S, İřlek E, Mollahalilođlu S, Erko Y. Malaria in Turkey: succesful control and strategies for achieving elimination. Acta Trop. 2011, 120(1-2): 15-23

zcel MA. Kan ve Dokularda Görülen Protozoon Hastalıkları. İçinde: zcel MA. (eds.). zcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Meta Basım. İzmır; 2007, s: 79 – 132

Perandin F, Manca N, Calderaro A, Piccolo G, Galati L, Ricci L, Medici MC, Arcangeletti MC, Snounou G, Dettori G, Chezzi C. Development of a real-time PCR

assay for detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* for routine clinical diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2004, 42(3): 1214 – 1219

Ramasamy R. Zoonotic Malaria – Global Overview and Research and Policy Needs. *Front Public Health.* 2014, 2: 123

Rantala AM, Taylor SM, Trottman PA, Luntamo M, Mbewe B, Maleta K, Kulmala T, Ashorn P, Meshnick SR. Comparison of real-time PCR and microscopy for malaria parasite detection in Malawian pregnant women. *Malar J.* 2010, 9: 269

Saygı G. Paraziter Hastalıklar ve Parazitler. Es Form Ofset. İzmir; 2009, s: 117 - 139

Scholtyssek E. Fine Structure of Parasitic Protozoa. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; Berlin, 1979

Singh B, Daneshvar C. Human Infections and Detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clinical Microbiology Reviews.* 2013, 26 (2): 165 - 184

Strickland TG. Immunoparasitology: Principles and Methods an Malaria and Schistosomiasis Research. Strickland RG, Hunter KW (eds.). Cambridge University Press.: New York; 1982, s: 3 - 13

T.C. Sağlık Bakanlığı. Formlar. 2019.  
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-sitma/formlar>

Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 4. Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları: İstanbul; 1991.

WHO. World Malaria Report 2005.  
<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9241593199/en/>

WHO. World Malaria Report 2010.  
[https://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2010/en/](https://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/)

WHO. World Malaria Report 2015.  
<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>

WHO. World Malaria Report 2017.  
<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>

## 10. EKLER

### 10.1. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı



T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
YÖNETİM KURULU KARAR ÖRNEĞİ

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
01.11.2016	25	69

**Karar 60-** Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Yüksek Lisans öğrencilerinden, İbrahim ÇAVUŞ'un "Sıtında Tedavi Sürecinin Real Time PCR ile Takibi: İn vivo Modelde" başlıklı Tez Konusunun kabulüne, **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

<b>e-imzalıdır</b> Prof. Dr. Ayşe AKTAŞ Enstitü Müdürü		
<b>e-imzalıdır</b> Doç. Dr. Elgin TÜRKÖZ ULUER Müdür Yardımcısı	<b>e-imzalıdır</b> Doç. Dr. Özge YILMAZ Müdür Yardımcısı	<b>e-imzalıdır</b> Prof. Dr. Necip KUTLU Üye
<b>e-imzalıdır</b> Doç. Dr. Sezgi ÇINAR PAKYÜZ Üye	<b>e-imzalıdır</b> Doç. Dr. Murat TAŞ Üye	
<b>e-imzalıdır</b> Özcan GERÇEKER Enstitü Sekreteri		

Ashı Gibidir  
17/04/2019

Aynur PALAMUTÇUOĞLU  
Enstitü Sekreteri



## 10.2.Etik Kurul Kararı

T.C.  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

KARAR TARİH / NO	06 /12 /2016 / 77.637.435 - <i>74</i>		
ARAŞTIRMANIN ADI	Sıtında tedavi sürecinin Real Time PCR ile takibi: İn vivo modelde		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. İ.Cüneyt BALCIOĞLU - MCBÜ Tıbbi Parazitoloji AD		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Bio. İbrahim Çavuş		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/>	Yüksek Lisans/Doktora <input checked="" type="checkbox"/>	Akademik <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	22 / 11 / 2016 / Tarih ve 72 sayılı; araştırma dosyası		
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan <b>UYGUN</b> olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir		
Ünvanı/Adı/Soyadı	İmza	Araştırma İle İlişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Emin KURT Göz Hastalıkları	<i>E. Kurt</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Hatice MAVIOĞLU Nöroloji	<i>H. Mavioğlu</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. İsmet TOPÇU Anestezi ve Reanimasyon	<i>I. Topçu</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Kivanç GÜNHAN DEHAM Müdürü	<i>K. Günhan</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Ertuğrul TATLISUMAK Anatomi	<i>E. Tatlısumak</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Kamil VURAL Farmakoloji	<i>K. Vural</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik	<i>S. Altan</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yavuz DEMİR Veteriner Hekim	<i>Y. Demir</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saime ÖZKARA Sivil Toplum Üyesi	<i>S. Özkara</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sivil Üye		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.</p> <p style="text-align: right;"><i>E. Kurt</i> Prof. Dr. Emin KURT Başkan</p>			



## 10.3.Tez Orjinallil Raporu

T.C.  
**MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**  
**Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu**

.....  
Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığı'na

Tez Adı : Sıtmada tedavi sürecinin Real Time PCR ile takibi: İn vivo modelde

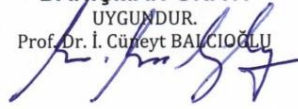
Tezime ilişkin 29/03/2019 tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 13'tür.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Adı Soyadı : İbrahim ÇAVUŞ  
Öğrenci No : 161356001  
Anabilim Dalı : Tıbbi Parazitoloji  
Programı : Tıbbi Parazitoloji

Tarih ve İmza  
01.04.2019  


**DANIŞMAN ONAYI**  
UYGUNDUR.  
Prof. Dr. İ. Cüneyt BALCIOĞLU



### Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orjinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.  
Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın sürençlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)
- 5-**İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir;** aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süreç gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- **Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.**
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

## 11.ÖZGEÇMİŞ

Adı	İbrahim	Soyadı	Çavuş
Doğum Yeri	Eskişehir	Doğum Tarihi	22.06.1977
Uyruğu	T.C.	Tel	0 505 318 14 91
E-mail	icvs26@yahoo.com		

### Eğitim Durumu

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	2016
Lise	Mustafa Kemal Lisesi	1994

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl – Yıl )
Sağlık Teknisyeni	Ankara Üniversitesi	2001 – 2005
Sağlık Teknisyeni	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	2005 – 2011
Sağlık Teknisyeni	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	2011 -

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu								
YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	47,50							

	SAYISAL	EŞİT AĞIRLIK	SÖZEL
ALES Puanı	62,53	58,73	52,11
(Diğer) Puanı			

### Bilgisar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

**EK : Diğer Bilimsel Faaliyetleri**

**Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan; teknik not, editöre mektup, tartışma, olgu sunusu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler**

1. Ayşegül Aksoy Gökmen, Bayram Pektaş, Koray Öncel, Oğuz Alp Özdemir, İbrahim Çavuş, Ahmet Özbilgin, “Manisa İlinde 2008-2012 yılları arasında saptanan sıtma olgularının değerlendirilmesi”, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2014;38:151-154
2. Bayram Pektaş, Ayşegül Aksoy Gökmen, Kıymet Handan Kelekçi, Berrin Uzun, Serdar Güngör, İbrahim Çavuş, Şemsettin Karaca, “Glucantime ile tedavi edilen yurtdışı kaynaklı bir kutanöz leishmaniasis olgusu”, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2014;71(2):89-92
3. Serkan Bakırcı, Hüseyin Bilgin Bilgiç, Onur Köse, Ayça Aksulu, Selin Hacılarlıoğlu, Tülin Karagenç, İbrahim Çavuş, Ahmet Özbilgin, “Deney Hayvanı Olarak Gerbiller (*Meriones unguiculatus*): *Leishmania major* için iyi bir rol model olabilir mi?” Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2015;39:212-7
4. Ahmet Özbilgin, Ahmet Yıldırım, İbrahim Çavuş, Serkan Baştemir. 2015 “Manisa ili 3 Yerli Kutanöz Leishmaniasis Olgusu”. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 45(2); 103-108
5. İbrahim Çavuş, Fulya Ocak, Tuğba Kaya, Ahmet Özbilgin. 2017. “Manisa İlimizde Görülen Leishmaniasis Etkeni *Leishmania* Türlerinin Kriyoprezervasyonu”, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 41:152-155
6. Ahmet Özbilgin, İbrahim Çavuş, Alicem Nuraydın, Tuğba Kaya. 2017. “Sıtmada Etken Madde Taramalarında in vivo ve in vitro Modeller : Pilot Çalışma”, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 41:156-163
7. Ahmet Özbilgin, İbrahim Çavuş, Ahmet Yıldırım, Tuğba Kaya, Hatice Ertabaklar. 2018. “*Leishmania tropica* Üzerinde In vivo İlaç Etkinliğinin Değerlendirilmesi : Pilot Çalışma” Türkiye Parazitoloji Dergisi, 42:11-19

**SCI-Expanded (Science Citation Index Expanded), SSCI (Social Science Citation Index), AHCI (Arts and Humanities Citation Index) tarafından taranan dergilerde yayımlanan; teknik not, editöre mektup, tartışma, olgu sunusu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler**

1. Ahmet Özbilgin, Cenk Durmuşkahya, Hüsnüye Kayalar, Hatice Ertabaklar, Cumhur Gündüz, İpek Östan Ural, Fadile Zeyrek, Özgür Kurt, İbrahim Çavuş, Cüneyt Balcıoğlu, Seray Özensoy Töz, Yusuf Özbel, “Antileishmanial Activity of

- Selected Turkish Medicinal Plants”, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2014;13(12):2047-2055
2. İpek Östan Ural, Hüsniye Kayalar, Cenk Durmuşkahya, İbrahim Çavuş, Ahmet Özbilgin, “In vivo Antimalarial Activity of Methanol and Water Extracts of *Eryngium thoriifolium* Boiss ( Apiaceae Family ) against *P. berghei* in Infected Mice”, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2014;13(8):1313-1317
  3. Gülnaz Çulha, Işın Akyar, Fadile Yıldız Zeyrek, Özgür Kurt, Cumhuriyet Gündüz, Seray Özensoy Töz, İpek Östan, İbrahim Çavuş, Burcu Gülkan, Tanıl Kocagöz, Yusuf Özbek, Ahmet Özbilgin, “Leishmaniasis in Turkey:Determination of Leishmania Species by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)”, Iranian J. Parasitol, 2014;9(2):239-248
  4. Ayşegül Aksoy Gökmen, Koray Öncel, Oğuz Alp Özdemir, Bayram Pektaş, İbrahim Çavuş, Serdar Güngör, Berrin Uzun, Selçuk Kaya, Şemsettin Karaca, Erkan Yula, Mustafa Demirci, Ahmet Özbilgin, “Kutanöz Leishmaniyazis Tanısında Alternatif Bifazik Nutrient Besiyeri / An Alternative Biphasic Nutrient Medium for theDiagnosis of Cutaneous Leishmaniasis”, Mikrobiyoloji Bülteni, 2015;49(2):266-271
  5. Ahmet Özbilgin, Gülnaz Çulha, Soner Uzun, Mehmet Harman, Suhan Günası Topal, Fulya Okudan, Fadile Zeyrek, Cumhuriyet Gündüz, İpek Östan, Mehmet Karakuş, Seray Töz, Özgür Kurt, Işın Akyar, Ayşegül Erat, Dilek Güngör, Çağla Kayabaşı, İbrahim Çavuş, Patrick Bastien, Francine Pratlong, Tanıl Kocagöz, Yusuf Özbek. 2016. Leishmania in Turkey: First Clinical Isolation of Leishmania major from 18 autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis in four geographical regions, Tropical Medicine and International Health, doi: 10.1111/tmi.12698
  6. Ahmet Özbilgin, İbrahim Çavuş, Ahmet Yıldırım, Cumhuriyet Gündüz. 2016. The first Monkey Malaria in Turkey: A Case of Plasmodium knowlesi, Mikrobiyoloji Bülteni, 50(3), 484-490
  7. Ahmet Özbilgin, Mehmet Harman, Mehmet Karakuş, Aldert Bart, Seray Töz, Özgür Kurt, İbrahim Çavuş, Erdal Polat, Cumhuriyet Gündüz, Tom Van Gool, Yusuf Özbek. 2017. Leishmaniasis in Turkey: Visceral and Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania donovani in Turkey, Acta Tropica, doi: 10.1016/j.actatropica.2017.05.032

8. Orçun Zorbozan, Mehmet Harman, Vedat Evren, Mümin Alper Erdoğan, Aslı Kılavuz, Varol Tunalı, İbrahim Çavuş, Özlem Yılmaz, Ahmet Özbilgin, Nevin Turgay. 2018. Infecting Glial Cells with Antimony Resistant *Leishmania tropica*: A New ex-vivo Model, *Mikrobiyol Bul.*,52(1):49-55, doi:10.5578/mb.66350
9. Ahmet Özbilgin, İbrahim Çavuş, Ahmet Yıldırım, Cumhur Gündüz. 2018. Türkiye’de Kutanöz Leishmaniasiste Kemiricilerin Rolü var mı?, *Mikrobiyol Bul.*,52(3):259-272, doi:10.5578/mb.66828
10. Gülnaz Çulha, Asena Çiğdem Doğramacı, Tuğba Kaya, İbrahim Çavuş, Burcu Gülkan, Ahmet Özbilgin. 2018. Hatay’da Tır Şoförleride Saptanan Yurtdışı Kaynaklı Kutanöz Leishmaniasis Olguları, *Mikrobiyol Bul.*,52(3):316-323, doi:10.5578/mb.66937

**SCI, SCI-Expanded ve SSCI dışında diğer uluslararası indexler tarafından taranan dergilerde yayınlanan çalışmalar**

1. Ahmet Özbilgin, Hüsniye Kayalar, Khaled Rashed, İpek Östan Ural, İbrahim Çavuş. Comparative Investigation on Antimalarial Activity of *Ficus nitida*, *Terminallia bellerica* and *Diospyros virginiana* in Balb/C Mice Infected with *P. berghei*, *IJIPSR*, 2016, 4(5), 470-478

**Uluslar arası; kongre, sempozyum, panel gibi bilimsel toplantılarda özet metin olarak yayımlanan ya da yayımlanacak olan bildiri**

1. A. Özbilgin, G. Çulha, F. Zeyrek, Ö. Kurt\*, S. Töz, C. Gündüz, I. Akyar, I. Östan, T. Kocagöz, I. Çavus, Y. Özbel *Leishmaniasis in Turkey: Are there hybrid leishmania strains in Turkey?* 23<sup>rd</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,, Berlin, Germany / 27 – 30 April 2013
2. A. Özbilgin, G. Çulha, F. Zeyrek, Ö. Kurt, S. Töz, C. Gündüz, I. Akyar, I. Östan, T. Kocagöz, I. Çavus, Y. Özbel *Leishmaniasis in Turkey: Is leishmania major present in Turkey?*, 23<sup>rd</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,, Berlin, Germany / 27 – 30 April 2013, P 2262
3. A. Ozbilgin, M. Harman, I. Cavus, O. Kurt, “*Leishmaniasis In Turkey: Establishment Of Cutaneous Leishmaniasis Models On Hamsters (Mesocricetus Auratus) Using Leishmania Tropica, L. Infantum And L. Major Isolates Obtained From Turkish Patients*”, 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona, Spain, 10 – 13 May 2014.
4. A. Ozbilgin, M. Harman, C. Gunduz, I. Cavus, O. Kurt, Y. Ozbel, “*Leishmaniasis In Turkey: In Vitro And In Vivo Assessments Of Emerging*

- Resistance To Meglumine Antimonate Among The *Leishmania Tropica* Isolates From Anatolia”, 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona, Spain, 10 – 13 May 2014.
5. Özbilgin A., Çulha G., Zeyrek F., Kurt Ö., Akyar I., Kocagöz T., Gündüz C., Töz S., Östan İ., Çavuş İ., Özbel Y., “Türkiye’de hibrid *Leishmania* suşları var mı? Proteomik ve Genotipik Yöntemler ile Yerli Suşlardaki Çeşitliliğin Araştırılması için Ön Çalışma”, OurCon II 2014 Imaging Mass Spectrometry Conference and 1<sup>st</sup> Congress of the Proteomics Society ( Turkey ), 18 – 21 November 2014
  6. A. Özbilgin, F. Okudan, S. Günasti Topal, S. Uzun, M. Harman, H. Ertabaklar, C. Gündüz, I. Östan, Ö. Kurt, S. Ertug, A. Erat, D. Güngör, C. Kayabasi, I. Cavus, Y. Özbel, Turkey as a crossroads for *Leishmania* species: genotypic identification reveals the presence of four *Leishmania* species in autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis, P0865, 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases , Copenhagen, Denmark , 25 - 28 April 2015
  7. A. Özbilgin, G. Culha, F. Zeyrek, C. Gündüz, S. Töz, Ö. Kurt, I. Akyar, T. Kocagöz, I. Östan, I. Cavus, Y. Özbel Assessment of the varieties between hybrid and non-hybrid *Leishmania* strains isolated from cutaneous leishmaniasis patients in Turkey using genotypic and proteomic methods and mouse model P0866, 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases , Copenhagen, Denmark , 25 - 28 April 2015
  8. A. Özbilgin, S. Töz, Ö. Kurt, C. Gündüz, I. Cavus, M. Karakus, Y. Özbel, *Leishmania tropica* as Dr. Jekyll and Mr. Hyde: visceralization of a well-known cutaneous leishmaniasis agent, P0868, 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases , Copenhagen, Denmark , 25 - 28 April 2015
  9. Melda Zeynep Guray, Melike Dinc, İbrahim Cavus, Ozgur Kurt, Ahmet Ozbilgin, Talat Yalcin, Proteomic Anaysis of *Leishmania tropica* Isolates in Turkey, P2.09, 3.Mediterranean Sea Region Vountries Mass Spectrometry Workshop (MEDMS III), 28 June – 2 July 2015, Athens, Greece
  10. A. Özbilgin, G. Culha, F. Yıldız Zeyrek, I. Akyar, İ. Östan, Ö. Kurt, T. Kocagöz, C. Gündüz, S. Toz, I. Cavus, Y. Özbel, Leishmaniasis in Turkey: First Demonstration of the Proteins İdentified Only in Hybrid *Leishmania* isolates in Autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis, EP0266, 26th European

Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases , Amsterdam, Netherlands , 09 - 12 April 2016

11. A. Özbilgin, F. Okudan, S. Gunasti Topal, S. Uzun, M, Harman, H. Ertabaklar, C. Gündüz, İ. Ostan, O. Kurt, S. Ertug, A. Erat, D. Güngör, C. Kayabasi, I. Cavus, Y. Özbel, Molecular epidemiology of autochthonous cases of cutaneous Leishmaniasis in Turkey – figures are on the rise lately, P1669, 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases , Amsterdam, Netherlands , 09 - 12 April 2016
12. Ahmet Özbilgin, Cenk Durmuşkahya, Ümit Toktaş, Hatice Ertabaklar, Cumhur Gündüz, İpek Östan Ural, Fadile Zeyrek, Özgür Kurt, İbrahim Çavuş, Seray Özensoy Töz, Yusuf Özbel, Filiz Boyalı, Hüsniye Kayalar. In vitro antileishmanial activity of *Berberis vulgaris* growing wildly in Turkey. P245. 9<sup>th</sup> Joint Natural Products Conference 2016, Copenhagen, Denmark, 24-27 July 2016
13. Özbilgin A., Tunalı V., Zorbozan O., Yıldırım A., Çavuş İ., Gündüz C., Turgay N. 2016. Knock Knock Knockin on Europe's Door; are *Leishmania donovani* and *Leishmania major* at Europe's Doorstep?, International Symposium on Parasitic Zoonoses Turkish Society of Microbiology, Study Group for Parasitology, (PPS-33) 18-19 Kasım 2016, Antalya
14. Özbilgin A., Çavuş İ., Yıldırım A., Gündüz C. 2016. Do the Rodents have a Role in Transmission of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis in Turkey?, International Symposium on Parasitic Zoonoses Turkish Society of Microbiology, Study Group for Parasitology, (PPS-09) 18-19 Kasım 2016, Antalya
15. Özbilgin A., Arserim S.K., Tunger Ö., Çavuş İ., Yıldırım A., Tunalı V., Gündüz C. 2016. Clinical Symptoms of Infection with *Leishmania infantum/donovani* Hybrid in Man and Dog and Its Natural Vector in Turkey, International Symposium on Parasitic Zoonoses Turkish Society of Microbiology, Study Group for Parasitology, (PPS-08) 18-19 Kasım 2016, Antalya
16. Özbilgin A., Arserim SK., Tünger Ö., Çavuş İ., Yıldırım A., Tunalı V., Gündüz C. 2017. Leishmaniasis in Turkey: First Clinical Isolation of *Leishmania infantum/Leishmania donovani* Hybrid Strain from A Human VL and Canine Leishmaniasis Case and DNA Obtained from Sand Flies (*Phlebotomus tobbi*) in the Nature. 6th World Congress on Leishmaniasis, 16-20 Mayıs 2017, Toledo, İspanya

17. Özbilgin A., Yıldız Zeyrek F., Çulha G., Ertabaklar H., Töz S., Kocagöz T., Karatuna O., Östan Ural İ., Çavuş İ., Tunalı V., Yeşilova Y., Akyar I., Yıldırım A., Özbel Y., Gündüz C., Harman M. 2017. Pentavalent Antimonial Resistant CL Cases in Turkey, Clinical, Laboratory Diagnosis and Genotypes: Case Report, 6th World Congress on Leishmaniasis, 16-20 Mayıs 2017, Toledo, İspanya
18. Özbilgin A., Töz S., Okudan F., Günasti Topal S., Uzun S., Harman M., Ertabaklar H., Gündüz C., Östan İ., Kurt Ö., Ertuğ S., Erat A., Güngör D., Kayabaşı Ç., Çavuş İ., Yıldırım A., Karakuş M., Ölgen K., Özbel Y. 2017. Cutaneous Leishmaniasis in Turkey: Comparison of Diagnostic Methods and Geographical Distribution of Leishmania Species in Autochomous Cases, 6th World Congress on Leishmaniasis, 16-20 Mayıs 2017, Toledo, İspanya
19. Özbilgin A., Zorbozan O., Tunalı V., Yıldırım A., Çavuş İ., Gündüz C., Turgay N. 2017. Threat of Exotic Leishmania Species to the Europe, 6th World Congress on Leishmaniasis, 16-20 Mayıs 2017, Toledo, İspanya
20. A. Ozbilgin, G. Gencoglu, V. Tunali, I. Cavus, A. Yildirim, C. Gunduz, M. Harman, Cutaneous Leishmaniasis Among Refugees In Turkey: Clinical Findings, Diagnosis And Genotypes, 6th World Congress on Leishmaniasis, Toledo, Spain, 16th-20th May 2017.
21. O. Zorbozan, M. Harman, V. Evren, A. Erdogan, A. Kilavuz, I. Cavus, A. Yildirim, O. Yilmaz, A. Ozbilgin, N. Turgay, A New Ex Vivo Model: Infecting Glial Cells With Antimony-Resistant *L.tropica*, Poster, 6th World Congress on Leishmaniasis, Toledo, Spain, 16th-20th May 2017
22. Özbilgin A., Nuraydın A., İpek H., Çavuş İ., Harman M. Investigation of in vitro Antileishmanial activity of antimony, paromomycin and antimony-paramomycin combination on Leishmania tropica promastigotes from an antimony-resistant cutaneous leishmaniasis patient from turkey, 1<sup>ST</sup> Molecules Medicinal Chemistry Symposium, 8 Eylül 2017, Barcelona, Spain
23. Babat SÖ., Çavuş İ., Özbilgin A., Korkmaz M., Girginkardeşler N. Strongyloides Stercoralis'in Kriyoprezervasyonu : Öncü Çalışma, 3. Uluslararası Lisanüstü Eğitim Kongresi, 11 – 13 Mayıs 2018, CBU-SBED, 2018, Cilt 5, 129-130
24. Çavuş İ., Özbilgin A., Balcıoğlu İC. Sıtmada Tedavi Sürecinin Real Time PCR ile Takibi: İn vivo modelde, 3. Uluslararası Lisanüstü Eğitim Kongresi, 11 – 13 Mayıs 2018, CBU-SBED, 2018, Cilt 5, 131-132



**Ulusal kongre, sempozyum, panel gibi bilimsel toplantılarda yayımlanmamış poster ya da sözlü sunu**

1. İbrahim Cavus, Ahmet Özbilgin, Türkiyede Leishmaniasis:Ülkemiz Leishmania tropica suşlarının tanısına uygun kansız zenginleştirilmiş besiyeri, XXXVI.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 12-16 Kasım 2014, Antalya
2. Ahmet Özbilgin, Gülnaz Çulha, Fadile Zeyrek, Özgür Kurt, Seray Töz, Cumhuriyet Gündüz, Işın Akyar, İpek Östan, Tanıl Kocagöz, İbrahim Çavuş, Yusuf Özbel, Leishmania major'un etken olduğu kutanöz leishmaniasis: Türkiye'den ilk olgular, 1.KLİMUD GÜNLERİ, 13-14 Haziran 2013, Şanlıurfa
3. Ayşegül Aksoy Gökmen, Bayram Pektaş, Koray Öncel, İbrahim Çavuş, Ahmet Özbilgin, "Manisa İlinde 2008-2012 yılları arasında saptanan sıtma olgularının değerlendirilmesi", PB074, 18.Ulusal Parazitoloji Kongresi, 29 Eylül – 5 Ekim 2013, Denizli
4. Ahmet Özbilgin, Gülnaz Çulha, Fadile Yıldız Zeyrek, Mehmet Harman, Hatice Ertabaklar, Cumhuriyet Gündüz, İbrahim Çavuş, Yusuf Özbel, Türkiye'de Leishmaniasisin Tanısında Kullanılan NNN Besiyeri Gereksinimlere Cevap Veriyor mu? Ön çalışma, PB070, 18.Ulusal Parazitoloji Kongresi, 29 Eylül – 5 Ekim 2013, Denizli
5. Ayşegül Aksoy Gökmen, Koray Öncel, Oğuz Alp Özdemir, Bayram Pektaş, İbrahim Çavuş, Serdar Güngör, Ahmet Özbilgin, Leishmania tropica kültüründe alternatif besiyeri:Nutrient Broth, PS357, 2.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Antalya
6. Çavuş İ., Özbilgin A., "Türkiyede Leishmaniasis: Ülkemiz Leishmania tropica suşlarının Tanısına Uygun Kansız Zenginleştirilmiş Besiyeri", XXXVI.Türk Mikrobiyoloji Kongresi 12-16 Kasım 2014 Antalya
7. Ahmet Özbilgin, Gülnaz Çulha, Fadile Yıldız Zeyrek, Işın Akyar, İpek Östan Ural, Özgür Kurt, Tanıl Kocagöz, Cumhuriyet Gündüz, Seray Töz, İbrahim Çavuş, Yusuf Özbel, Türkiye'de Kutanöz Leishmaniasis Hastalarından Elde Edilen Farklı Leishmania Suşları, PB023, 19.Ulusal Parazitoloji Kongresi, 5-9 Ekim 2015, Erzurum
8. Serkan Bakırcı, Hüseyin Bilgin Bilgiç, Onur Köse, Ayça Aksulu, Selin Hacıarlıoğlu, Tülin Karagenç, İbrahim Çavuş, Ahmet Özbilgin, Mongolian Gerbil ( Merionesunguiculatus ): Deneysel Leishmania major Enfeksiyonları, PB019, 19.Ulusal Parazitoloji Kongresi, 5-9 Ekim 2015, Erzurum

9. Ahmet Özbilgin, Ahmet Yıldırım, Altuğ Ali Arkalı, Ender Kuru, Serkan Baştemir, İbrahim Çavuş, *Leishmania tropica* amastigotlarının kryoprezervasyonu ve bu amastigotlar ile deney hayvanı modeli oluşturulması: Ön çalışma, PS430, 3.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2015, Antalya
10. Ahmet Özbilgin, İbrahim Çavuş, Ahmet Yıldırım, Cumhuriyet Gündüz, *Leishmania donovani* ve *Leishmania major* Avrupa'nın Kapısına mı Dayandı?, PS431, 3.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2015, Antalya
11. Ahmet Özbilgin, Gülnaz Çulha, Fadile Yıldız Zeyrek, Işın Akyar, İpek Östan Ural, Özgür Kurt, Tanıl Kocagöz, Cumhuriyet Gündüz, Seray Töz, İbrahim Çavuş, Yusuf Özbel, Türkiye'de Leishmaniasis: Yerli Kutanöz Olgulardaki Tanısal, Genetik ve Protein Temelli Farklılıklar Hibrid Suşları mı İşaret Ediyor?, PS432, 3.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2015, Antalya
12. Özbilgin A., Zorbozan O., Yıldırım A., Tunalı V., Çavuş İ., Gündüz C., Tunger Ö., Turgay N. 2016. Türkiye'ye Dışarıdan Gelen *Plasmodium falciparum* Sıtması: Laboratuvar ve Klinik Bulgular, 37.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, (PS-281) 16-20 Kasım 2016, Antalya
13. Özbilgin A., Çavuş İ., Yıldırım A., Gündüz C. 2016. Türkiye'de *Leishmania tropica*'nın Etkeni Olduğu Kutanöz Leishmaniasis Kriptik Olarak Seyredebilir mi?, 37.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, (TPS-36) 16-20 Kasım 2016, Antalya
14. Arserim S.K., Balcıoğlu İ.C., Çavuş İ., Yıldırım A., Kaya T., Gündüz C., Özbilgin A. Manisa ilinde leishmaniasis endemik alanında toplanan kum sineği (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) türlerinde moleküler yöntemlerle *Leishmania* spp. aranması : Pilot Çalışma, 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi, (SB08-01) 25-29 Eylül 2017, Eskişehir
15. Özbilgin A., Çavuş İ., Dinç M., Güray M., Barka G., Girginkardeşler N., Yalçın T. Kutanöz leishmaniasis tedavisinde cold plasma uygulamasının araştırılması : in vitro ve in vivo çalışmalar, 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi, (SB08-02) 25-29 Eylül 2017, Eskişehir
16. Özbilgin A., Ertabaklar H., Kolli B.K., Çavuş İ., Kaya T., Nuraydın A., Chang K.P. Türkiyede kutanöz leishmaniasis hastasında elde edilmiş green fluorescent protein (gfp) transfekte *Leishmania tropica* izolatu ile hayvan modelinin oluşturulması, 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi, (SB08-05) 25-29 Eylül 2017, Eskişehir

17. Çetin Ç.B., Doğan G., Özbilgin A., Çavuş İ., Tünger Ö., Dindar Demiray E.K. Yurtdışı Kaynaklı *Plasmodium falciparum* ve *Plasmodium ovale* Mis Sıtma Olgusu, BUHASDER 7. Tepeceik Enfeksiyon Günleri Sempozyumu, (PS-64) 1 – 5 Kasım 2017, Dalaman
18. Kurt Ö., Mansur N., Çavuş İ., Özcan O., Batır B., Gündüz G., Sezerman U., Özbilgin Ö. Leishmaniasis Patogenezinde Leishmania RNA Virüsü'nün (LRV) Rolü: Ülkemizin ilk LRV(+) Leishmaniasis Olgusu Bağlamında Klinik Tablo ve Tedavinin İrdelenmesi, 13. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, ((O-63) 6 – 8 Nisan 2018, İstanbul

### **Konuşmalar**

1. Çavuş İ., Dr. Jekyll ve Mr. Hyde: Leishmania tropica, 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2017, Eskişehir

### **Ulusal kuruluşlarca desteklenen proje yürütücülüğü**

- 1- 2013-002 nolu Ege ve Akdeniz Bölgesi kutanöz leishmaniasis hastalarının kliniği ile bu hastalardan izole edilen Leishmania suşlarının genotipik özelliklerinin Araştırılması konulu BAP projesi ( 26.03.2013 – 31.08.2016 15.350,30 tl )
- 2- 2013-03 nolu Güneydoğu Anadolu Bölgesi kutanöz leishmaniasis hastalarının kliniği ile bu hastalardan izole edilen Leishmania suşlarının genotipik özelliklerinin araştırılması konulu BAP projesi ( 28.03.2013-11.03.2015 17.169,00 tl )
- 3- 2014-022 nolu Canlılığı Korunarak Saklanan Parazitler ve DNA Örnekleri ile bir Arşiv Oluşturulması:Parazit Bankası konulu Alt Yapı projesi ( 21.03.2014-21.01.2015 137.550,00 tl )
- 4- 2014-010 nolu Türkiyede Kutanöz Leishmaniasisin Parazitolojik Tanısında Altın Standart Tanı Kiti Taslağının Hazırlanması (LEISHKIT) konulu BAP Projesi
- 5- 2014-023 nolu Şark çıbanı ve sıtma etkenlerinin sıvı nitrojeninde saklanması üzerine çalışmalar konulu BAP projesi
- 6- 2014-135 nolu Akciğer kanseri tanısı almış hastaların solunum yolu örneklerinde PCR yöntemiyle *Pneumocystis jirovecii*' nin araştırılması konulu BAP projesi ( 21.11.2014 – 20.10.2016 19.199.70 tl )
- 7- 2015-108 nolu Türkiye'den bir Kutanöz Leishmaniasis hastasından izole edilmiş yerli *Leishmania tropica* suşu ile doğada leishmaniasis için rezervuar olabilen

- kemirici türlerinin enfekte edilebilirliğinin araştırılması: Pilot çalışma konulu BAP projesi
- 8- 2016 – 149 nolu Leishmaniasisde Gz-Pzr Testi için Sitokrom B (Cytb) Gen Bölgesinden Tür Ayrımı Yapabilen Primer ve Probların Tasarlanması: Pilot Çalışma konulu BAP projesi
  - 9- 2016 – 166 nolu Sıtmada tedavi sürecinin Real Time PCR ile takibi : *İn vivo* modelde konulu BAP projesi
  - 10- 2017 – 025 nolu Pentavalent antimonial bileşiklere Dirençli Vahşi Leishmania İzolatlarının Leishmaniasis Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Karşı in vitro Dirençlerinin Karşılaştırılması konulu BAP projesi
  - 11- 2018 – 004 nolu Afrika uyku hastalığı etkeni *Trypanosoma brucei rhodesiense* ve Amerika Chagas hastalığı etkeni *Trypanosoma cruzi*'nin farklı besiyerlerinde üretilmesi ve yeni besiyerinin denenmesi konulu BAP projesi ( 02.05.2018 - 24.436,31 TL)

#### **Alanında ulusal bilim ödülü almak**

- 1- Ayşegül Aksoy Gökmen, Koray Öncel, Oğuz Alp Özdemir, Bayram Pektaş, İbrahim Çavuş, Serdar Güngör, Ahmet Özbilgin, Leishmania tropica Kültüründe Alternatif Besiyeri: Nutrient Broth”, Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Antalya, Poster Bildirileri Mansiyon Ödülü
- 2- Çavuş İ., Özbilgin A., “Türkiyede Leishmaniasis: Ülkemiz Leishmania tropica suşlarının Tanısına Uygun Kansız Zenginleştirilmiş Besiyeri”, XXXVI.Türk Mikrobiyoloji Kongresi 12-16 Kasım 2014 Antalya, En iyi poster ödülü
- 3- Çavuş İ., Yıldırım A., Tunalı V., Özbilgin A. 2016. Türkiye’de saha şartlarında Leishmaniasis tanısında kullanılan zenginleştirilmiş besiyeri hazırlanması, XXXVII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi 16-20 Kasım 2016 Antalya, 1.Geleneksel TMC Film Festivali video ödülü
- 4- Yıldırım A., Çavuş İ., Tunalı V., Özbilgin A. 2016. Parazitlerin Kriyoprezervasyonu ve Arşivlenmesi (Parazit Bankası), XXXVII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi 16-20 Kasım 2016 Antalya, 1.Geleneksel TMC Film Festivali video ödülü
- 5- Yıldırım A., Kaya T., Çavuş İ., Aslan A., Özbilgin A. 2016. Leishmaniasis Direnç Testleri, XXXVII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi 16-20 Kasım 2016 Antalya, 1.Geleneksel TMC Film Festivali video ödülü

- 6- Özbilgin A., Tunalı V., Zorbozan O., Yıldırım A., Çavuş İ., Gündüz C., Turgay N. 2016. Knock Knock Knockin'on Europe's door;Are Leishmania donovani and Leishmania major at Europe's doorstep?, International Symposium on Parasitic Zoonoses, 18-19 Kasım 2016 Antalya, Best Poster Honorable Mention
- 7- Özbilgin A., Arserim S.K., Tunger Ö., Çavuş İ., Yıldırım A., Tunalı V., Gündüz C. 2016. Clinical Symptoms of Infection with Leishmania infantum/donovani Hybrid in Man and Dog and Its Natural Vector in Turkey, International Symposium on Parasitic Zoonoses, 18-19 Kasım 2016 Antalya, Best Oral Presentation Award 2<sup>nd</sup> Place
- 8- Özbilgin A., Çavuş İ., Dinç M., Güray M., Barka G., Girginkardeşler N., Yalçın T. Kutanöz leishmaniasis tedavisinde cold plasma uygulamasının araştırılması : in vitro ve in vivo çalışmalar, 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi, (SB08-02) 2529 Eylül 2017, Eskişehir, Sözlü bildiri 3. ödülü